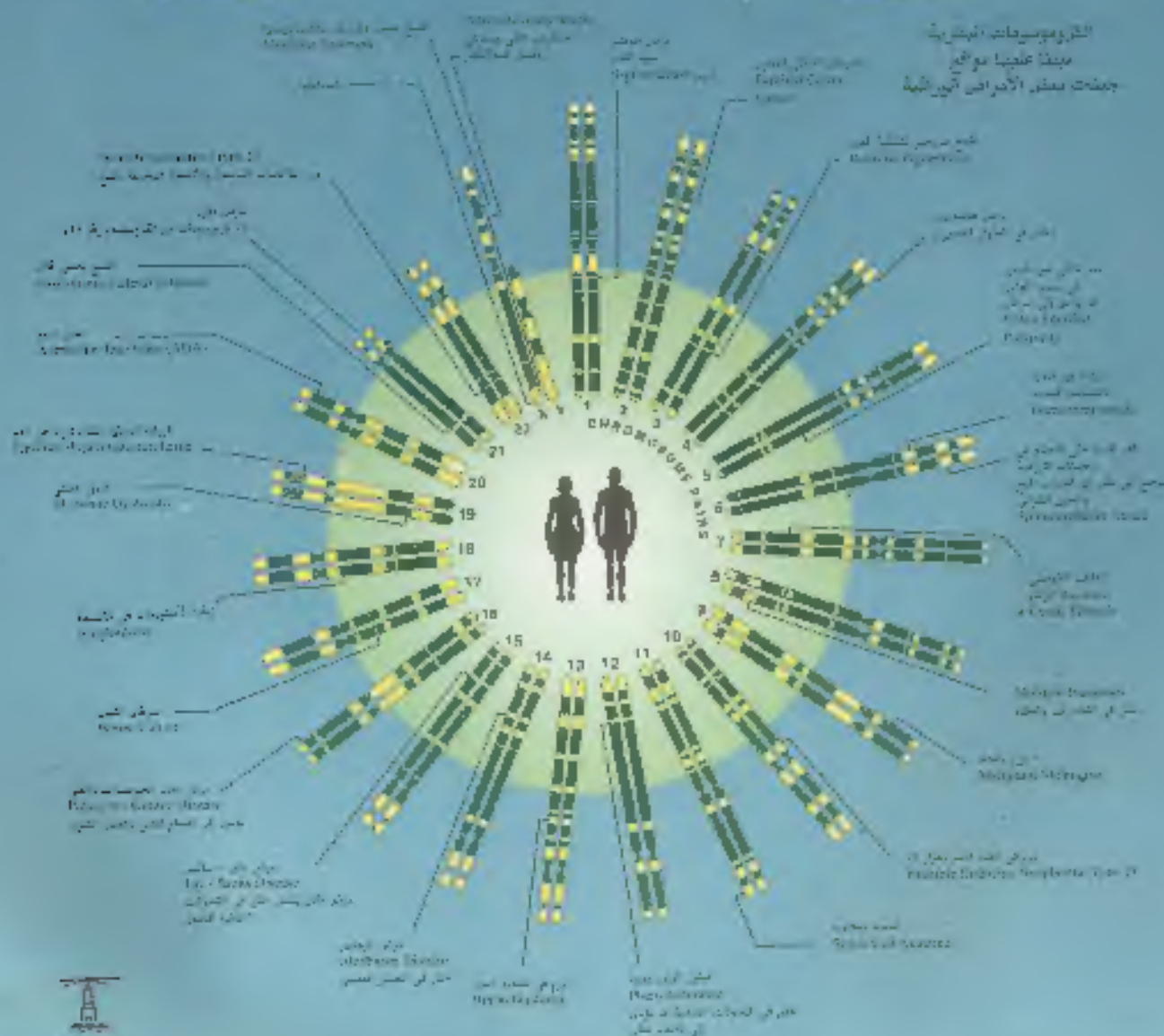


دكتور منير على الجنزوري

الحيينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية



الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية

تأليف

الدكتور منير علي الجنزوري
أستاذ بيولوجيا الخلية
كلية العلوم - جامعة عين شمس



دار المعارف

مقدمة

حققت العلوم البيولوجية ثورة في المعلومات منذ بداية النصف الثاني من القرن العشرين انعكست على كثير من التطبيقات الزراعية والطبية. وتلقى الأمراض الوراثية عظيم الاهتمام في المجتمع الطبي ولدى النشقين والعموم على السواء لما تسببه من تأثير سلبي على المصاب وأسرته وأيضاً على المجتمع وكذلك للانطباع العام باستحالة علاجها. وقد فتحت الإنجازات العلمية الحديثة في مجال الجينوم البشري والجينات البشرية أبواب الأمل أمام التعامل مع الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان للتخفيف من آثارها السلبية. وقد أدى تفهم آلية عمل الجينات إلى تقدم واضح في مجال كشف العلاقة بين المادة الوراثية والمرض الوراثي، كما أدى التقدم في التقنيات المعملية - والتي سنشير إلى بعضها في الفصل الخامس - إلى تقدم في طرق تشخيص الأمراض الوراثية، وقد ساعدت بحوث الجينات على انطلاق تقنية (العلاج بالجينات)^(١) لعدد محدود من الأمراض الوراثية وحقق بعضها النجاح، ولكن لازال الطريق طويلاً حتى يمكن السيطرة على هذه الأمراض التي كثير ما أشاعت اليأس والقنوط بين الأسر. وقد يرث الطفل المرض الوراثي عن أبويه أو عن أحدهما أو عن أجداده، كما قد ينشأ المرض عن طفرة في المادة الوراثية للطفل ذاته تسبب له مرضاً وراثياً لم يظهر قط في أي من أقاربه.. وسوف يتناول الفصل الثالث من هذا الكتاب الطرز المختلفة من الطفرات وآليات حدوثها وتداعياتها.

ويهدف هذا الكتاب إلى نشر الثقافة العلمية في هذا المجال آملاً أن يجد فيه القارئ العادي والمهتمون بالعلوم البيولوجية النفع والفائدة. كما يستهدف الكتاب نشر ثقافة العمل على الحد من شيوع الأمراض الوراثية كلما أمكن ذلك.

إن العائير التي حكمت هذا الكتاب هي أن يكون باللغة العربية بشكل أساسي وبمنهج متدرج متكامل وفق أحدث المعلومات العلمية وبلغة علمية سليمة ودقيقة ومبسرة مع الحرص على عرض الأسس العلمية لطرز الخلل التي تقف خلف الأمراض الوراثية.

ويعتبر (فيكتور مكوسك) *Victor McKusick* (شكل ١) الأستاذ بجامعة جونز هوبكنز *John Hopkins University* مؤسس علم الوراثة الطبية *medical genetics*. ولنا أن نذكر قدر النمو المتسارع لمعلوماتنا حول الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان إذا علمنا أن (مكوسك) قام في عام ١٩٦٦ بحصر هذه الأمراض في كتاب ألفه بعنوان *Mendelian Inheritance in Man*، بلغ عددها حوالي ١٥٠٠ مرض. وفي الطبعة الحادية عشرة لهذا الكتاب ارتفع رقم الحصر حتى وصل إلى حوالي تسعة آلاف مرض. ومما يذكر أن (مكوسك) حصل على جائزة (مؤسسة لاسكي) *Lasker Foundation* في عام ١٩٩٧.



(شكل ١)
(فيكتور مكوسك)
مؤسس علم الوراثة الطبية

ويحفظ لنا سجل علاج الأمراض الوراثية مأساة الطفل ديفيد *David* ومأساة الشاب جيمس *Jesse Gelsinger*. أما الطفل (ديفيد) فقد ولد في عام ١٩٧١ مصاباً بخلل في جين معين يؤدي إلى نقص في إنزيم اسمه أدينوزين دي أمينيز *adenosine deaminase* يؤدي إلى فشل في الجهاز المناعي مما جعل الطفل

(١) راجع كتاب (العلاج بالجينات) وكتاب (نعم والعلوم البيولوجية في مطلع القرن الحادي والعشرين) للمؤلف - بإصدار دار المعارف.

(ديفيد) فريسة للميكروبات ويعرف هذا المرض باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) واضطر الأطباء إزاء ذلك إلى حفظ (ديفيد) داخل عباءة بلاستيكية ذات هواء معقم (شكل ٢). وفي محاولة جريئة من الأطباء قاموا في عام ١٩٨٣ بنقل نخاع عظم له من أخته استهدافاً لجعل جسمه يكون خلايا مناعية سليمة. إلا أن القدر لم يمهله حيث أصيب (ديفيد) بسرطان الدم قبل أن ينشط جهازه المناعي مما أودى بحياته في عام ١٩٨٤.



(شكل ٢) الطفل ديفيد المصاب بالمرض الخاضع SCID داخل عباءة بلاستيكية قبل وفاته

وتجرى الأيام وتتوالى بحوث العلماء وتثمر عما يعرف باسم العلاج بالجينات. ونأتى إلى قصة الشاب (جيسى جلينجر) (شكل ٣) الذي كان يعيش في أريزونا بالولايات المتحدة الأمريكية، فقد كان هذا الشاب يعاني من خلل في أحد جيناته أدى إلى نقص إنزيم اسمه (أورنثين ترانس كارب أمينيز) *ornithine transcarbamylase* وفي معهد العلاج الجيني البشري *Institute for Human Gene Therapy* بجامعة بنسلفانيا قام العلماء بتجربة العلاج بالجينات على هذا الشاب إلا أن الشاب توفي بعد أربعة أيام من معالجته بهذه التقنية! وكان ذلك في خريف عام ١٩٩٩. وقد هزت هذه الحادثة الأوساط العلمية والطبية في الولايات المتحدة.



(شكل ٣)
الشاب (جيسى
جلينجر) توفي
بعد علاج جيناته
في عام ١٩٩٩

إلا أن تاريخ علاج الأمراض الوراثية يسجل لنا ما حدث عند ظهر يوم ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ عندما نجحت أول تجربة للعلاج بالجينات لطفلة في الولايات المتحدة الأمريكية عمرها أربع سنوات وتدعى (أشانتى دي سيلفا) *Ashanti de Silva* كانت مصابة بمرض الطفل ديفيد الذي سبق الإشارة إليه. وقد أجريت التجربة بنجاح مرة ثانية في مطلع عام ١٩٩١ على طفلة عمرها ٩ سنوات مصابة بالمرض نفسه وتدعى سنثيا *Cynthia* (شكل ٤).



(شكل ٤) الطفلتان أشنتى وسنثيا بعد نجاح علاج جينتهما في عامي ١٩٩٠ ، ١٩٩١

وفي أبريل عام ٢٠٠٠ أعلن في فرنسا عن نجاح العلاج بالجينات لطفلين عمرهما ٨ ، ١١ شهرا بطراز معين من المرض المعروف باسم نقص المناعة المركب الشديد (Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) الذي سبق الإشارة إليه.

وكان الاهتمام بالكشف عن جينوم عدد من الكائنات قد حقق أول انجازاته في عام ١٩٧٧، واستمر هذا الاتجاه مع عدد من الكائنات منها الإنسان... وكان من ضمن أهداف هذه الدراسات المتعلقة بالجينوم حماية الإنسان من بعض الأمراض الناتجة عن الاصابة بالكائنات الممرضة من فيروسات، وبكتيريا وديدان وكذا التحكم في الجينات البشرية التي تسبب للإنسان أمراضاً وراثية.

ومما يذكر أن التجمع الدولي للكشف عن تنابعات الجينوم البشري *International Human Genome Sequencing Consortium* قام بنشر النتائج المبدئية للمشروع في العدد ٤٠٩ من مجلة *Nature* على الصفحات ٨٦٠ - ٩٢١.

كما قام العالم الشهير كريج فنتر J. C. Venter وزملاؤه بنشر النتائج التي توصلوا اليه في العدد ٢٩١ من مجلة Science على الصفحات من ١٣٠٤ - ١٣٥١.

وقد شهد يوم الاثنين ٢٦ يونيو ٢٠٠٠ حدثاً تاريخياً حيث أعلن الرئيس الأمريكى بيل كلينتون من مقره في البيت الأبيض، وتونى بليز رئيس الوزراء البريطانى من مقره في (١٠) داوننج ستريت عبر الأقمار الصناعية التوصل إلى كشف الجينوم البشرى. ويوضح الجدول الآتى أسماء عدد من الكائنات التى تم الكشف عن جينوم كل منها وحجم الجينوم فى كل منها وسنة الكشف.

Genome sequenced	Year	Genome Size	Comment
Bacteriophage X174	1977	5.38 kb	
Plasmid pBR322	1978	4.3 kb	First plasmid sequenced
Bacteriophage λ	1982	48.3 kb	
Epsilon-Barr virus	1984	172 kb	
Yeast chromosome III	1992	315 kb	First chromosome sequenced
Haemophilus influenzae	1995	1.8 Mb	First genome of cellular organism sequenced
Saccharomyces cerevisiae	1996	12 Mb	First eukaryotic genome sequenced
Caenorhabditis elegans	1998	97 Mb	First genome of multicellular organism sequenced
Drosophila melanogaster	2000	165 Mb	
Arabidopsis thaliana	2000	125 Mb	First plant genome sequenced
Homo sapiens	2001	3000 Mb	First mammalian genome sequenced
Rice (Oryza sativa)	2002	430 Mb	First crop genome sequenced
Pufferfish (Fugu rubripes)	2002	400 Mb	Smallest known vertebrate genome
Mouse (Mus musculus)	2002/3	2700 Mb	Closest model organism to man

ومنذ الكشف عن الجينوم البشرى والآمال معقوبة على أن تساعد الدراسات على الجينات البشرية فى مزيد من التعرف على الجينات المرتبطة بالأمراض الوراثية تمهيداً لاتخاذ طرق العلاج والوقاية الناجعة.

وكان قد صدر فى عام ١٩٩٧ مطبوعة عن المركز الاقليمى لهيئة الصحة العالمية بالاسكندرية بعنوان (تعاول المجتمعات مع طرز الخلل الوراثية والخلقية) *Community Control of Genetic and Congenital Disorders* تأليف *Alwan A. and Modell B.* كذلك نشر هذان المؤلفان بحثاً فى عام ٢٠٠٣ فى العدد الرابع لمجلة *Nature Review genetics* على الصفحات ٩١ - ٩٨ بعنوان (توصيات حول إدخال الخدمات الوراثية فى الدول النامية) *Recommendations for Introducing Genetics Services in Developing Countries*

وقد أصدرت مطبعة جامعة أكسفورد فى نيويورك كتاباً فى عام ١٩٩٧ عن (الاضطرابات الوراثية بين التجمعات السكانية العربية) *Genetic Disorders Among Arab Populations* قام بتحريره *Teebi A.S. and Farag T.I.*

وفى العدد رقم ٦٠ لعام ٢٠٠١ من المجلة العلمية *Clinical Genetics* على الصفحات ٨٩ - ٩٨ نشر *Bittles A.H.* بحثاً عن (زواج الأقارب وتداعياته الوراثية الإكلينيكية) *Consanguinity and its Relevance to Clinical Genetics*.

وتلقى الأمراض الوراثية اهتماماً كبيراً لدى الجهات الطبية والبحثية فى مصر، أذكر من ذلك المؤتمر الدولى الذى أقامته وحدة الوراثة البشرية فى طب عين شمس فى الفترة من ٣٠ مارس إلى ٤ أبريل عام ١٩٧٨ وشاؤك فيه عدد (٢) الاسم العنق للكائن الحي يتكون من كلمتين الأولى هى اسم الجنس والثانية هى اسم النوع، وهما تكتبان بحروف إنشائية مائلة. على أن يكتب أول حرف من اسم الجنس *capital* وباقي الحروف *small*.

كبير من علماء الولايات المتحدة الأمريكية وبريطانيا وفرنسا والتروبيج وإيطاليا والمكسيك والسويد وأستراليا واليونان واليابان وبلجيكا وصدر عنه ثلاثة مجلدات ضخمة. كذلك أذكر الفكرة التي أقامتها جمعية الوراثة البشرية في المركز القومي للبحوث في ٥ مارس ٢٠٠٥ حول الأمراض الوراثية في مصر.

وقد خصص الفصل السادس من هذا الكتاب لعرض الأسس العلمية لعند من الطرز المختلفة من الأمراض الوراثية التي قد تصيب الإنسان وآليات حدوث هذه الأمراض. وقد وجدت أن الأمر يستلزم في البداية التعريف بالمادة الوراثية. ومن هنا فقد خصصت الفصلين الأول والثاني كتمهيد منطقي يلتقي الضوء على طبيعة المادة الوراثية وآلية توريثها من الآباء إلى الأبناء، وتم تخصيص الفصل الخامس - كما سبق القول - للتعريف بالطرق المعملية رفيعة المستوى التي يتم بها التعامل مع المادة الوراثية في المعامل لتحقيق أهداف تطبيقية معينة. أما الفصل الرابع فقد خصص لأحد التراكيب الخلوية الهامة - وهي الميتوكوندريا - للتعريف بكيفية أدائها لوظيفتها من الناحية البيوكيميائية وكذا للتعريف بعادتها الوراثية التي تؤدي وظائف هامة خاصة أن الميتوكوندريا هي التركيب الخلوي الوحيد - هذا النوع بالطبع - الذي يحتوي على مادة الوراثة، كما إنها هي مولدة الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية بالجسم.

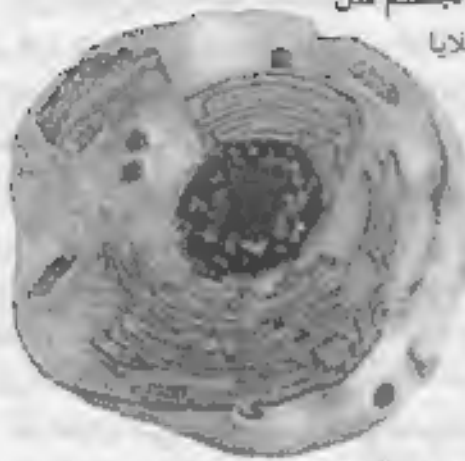
وقد زود الكتاب في عدد محدود من موضوعاته بجدول تشتمل على مصطلحات علمية بالإنجليزية لمن يريد الاستزادة، ولم تجر ترجمة لها خوفاً من ألا تعطي الترجمة الدلالة العلمية المناظرة.

ومن المؤكد أن توفير الوسائل المعملية لتطبيق الطرق الحديثة التي تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية، وكذا اتخاذ وسائل منع شيع هذه الأمراض، بالإضافة إلى أساليب التعامل مع الحالات المرضية هي محاور ضرورية في تناول مشكلة الأمراض الوراثية. وسوف يتناول الفصل السابع من هذا الكتاب بعضاً من هذه المحاور.

دكتور منير على الجمزوري

الفصل الأول

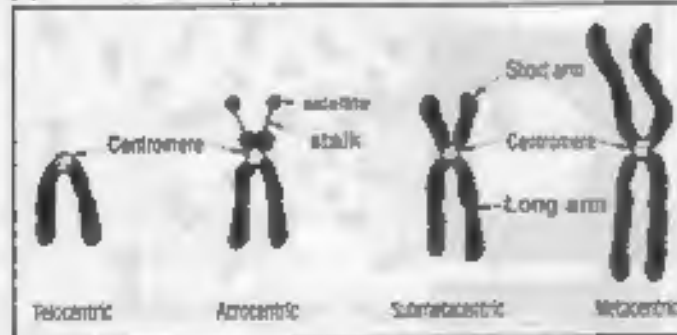
الكروموسومات والمادة الوراثية



توجد خلاياها على نمطين هما الخلايا الجسمية المكونة لأعضاء الجسم مثل خلايا الجلد أو خلايا الكبد أو خلايا الدم البيضاء. وتصل آخر من الخلايا هو الخلايا التناسلية ويقعد بها الحيوانات المنوية والبويضات. وتتكون الطرز المختلفة من الخلايا من مادة البروتوبلازم Protoplasm وتحاط الخلية بغشاء خلوي Cell membrane. ويوضح شكل (هـ) صب ملون رسماً لخلية جسمية. وتحتوي الخلية على جسم محدد كروى الشكل تقريباً هو النواة التي تحتوي على مادة الكروموسومات التي تتكون أساساً من المادة الوراثية DNA. وتحاط النواة بالهيتوبلازم الذي يحتوي على عدد من العضيات والمكونات منها الميتوكوندريا.

وتحتوي كل خلية - ما عدا خلايا الدم الحمراء الناضجة - على المادة الوراثية في صورة أجسام عصبية الشكل هي الكروموسومات. وتظهر (شكله أ) قطاع في خلية كما تبدو بالمجهر الإلكتروني هذه الكروموسومات كأوضح ما يكون أثناء عملية الانقسام الخلوي. أما الخلية في المرحلة ما بين الانقسامات المتتالية لها فتوصف بأنها في المرحلة البينية Interphase، وفيها يختفي الشكل العصى للكروموسومات، حيث تتفكك مادتها لتكون خيوطاً رقيقة، وتكون مادة الكروموسومات في هذه الحالة جسماً كروياً الشكل في الأغلب، يحاط بغشاءين ويعرف باسم النواة Nucleus. ومن الناحية الكيميائية تتكون مادة الكروموسوم من الحمض النووي DNA، ومن مواد بروتينية هستونية Histones بالإضافة إلى بروتينات غير هستونية non-histone proteins ويتميز كل كائن حي بعدد ثابت من الكروموسومات في خلاياه الجسمية وأشكال ثابتة مميزة لهذه الكروموسومات. وعدد الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان هو 46، وتتراوح أطوالها بين 1 إلى 6 ميكرومتر.

وهند تكاثر الخلايا الجسمية فإن مادة الكروموسومات بها تتضاعف قبيل الانقسام حتى تضمن أن كل خلية من الطلوتين الناتجتين عن الانقسام ستحتوي على عدد الكروموسومات المعين والثابت لهذا الكائن الحي. ويعرف هذا الطراز من الانقسام بأنه انقسام غير مباشر mitosis.



ويوضح الفحص المجهرى أن كل كروموسوم يتكون من جسمين عصبين متوازيين بجانب بعضهما يسمى كل منهما «كروماتيد» chromatid، ويتصل كروماتيدي كل كروموسوم عند نقطة تعرف باسم سنتروميير centromere. ويمكن تصنيف الكروموسومات على حسب موقع السنتروميير إلى أربعة طرز (شكل ٦):

- كروموسوم متساوي الشرايين metacentric، (شكل ٦) طرز الكروموسومات حسب موقع السنتروميير الذي يربط كروماتيدي كل كروموسوم الطراز المعروف باسم Telocentric لا يوجد في خلايا الإنسان. لاحظ أن الكروموسوم من الطراز المعروف باسم Acrocentric يوجد عند ناحية القصر لكل كروماتيد جسم كروى صغير يعرف باسم Satellite ويرتبط به عن طريق خيط رقيق.

- كروموسوم غير متساوي الذراعين Submetacentric، وفيه يكون السنترومير أقرب إلى أحد طرفيه من الطرف الآخر، وبذلك يكون ذراعا الكروموسوم غير متساويين.

- كروموسوم قصى السنترومير acrocentric، وفيه يكون السنترومير قريباً جداً من أحد طرفيه، وقد يرتبط هذا الطرف بجسم كروي صغير يعرف باسم النجم Satellite وذلك عن طريق حيط رفيع يعرف باسم Stalk.

- كروموسوم ذبلي السنترومير Telocentric وفيه يكون السنترومير عند طرف الكروموسوم. ولا يوجد هذا النمط في كروموسومات الإنسان.

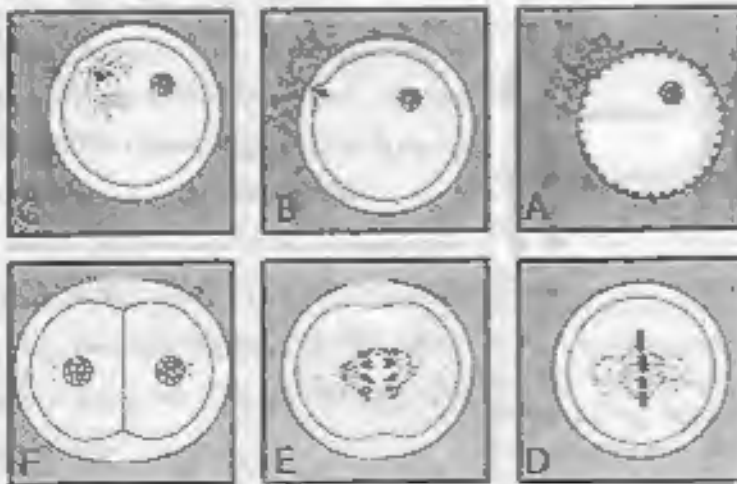
وفي الواقع فإن الخلية الجسمية تمر بدورات توصف كل منها بأنها دورة خلوية Cell Cycle (شكل ٧). وتنقسم كل دورة إلى فترة يتم فيها الانقسام الخلوي غير المباشر Mitosis وفترة بينه Interphase. ويلاحظ أن الخليتين الناتجتين تؤا من الانقسام يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيد واحد. وتنقسم الفترة البينية إلى ثلاث مراحل، يرمز للمرحلة التي تعقب الانقسام مباشرة G_1 ، والثالية لها S، والأخيرة G_2 . وفي المرحلة S تضاعف مادة الكروموسوم نفسها. لينتهي الأمر

بأن يصبح كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبذلك يكون كل كروموسوم في المرحلة G_2 مكوناً من كروماتيدين، ثم تدخل الخلية إلى الانقسام مرة أخرى. وبالمعنى يختلف طول الزمن الذي تستغرقه الدورة الخلوية حسب طرز الخلايا، كما أن هناك خلايا تخرج من الدورة الخلوية بعد نموها ولا تنقسم بعد ذلك مثل الخلايا العصبية.



أما الخلايا التي تنقسم لتعطي خلايا تناسلية، فإنها تنقسم بالانقسام الاختزالي Meiotic division لتعطي خلايا تناسلية تحتوي كل منها على العدد النصفى من الكروموسومات haploid number of chromosomes. وهذا يضمن أنه عند التزاوج وحدث الإخصاب Fertilization يندمج حيوان منوي مع بويضة - وكل منهما يحتوي على العدد النصفى للكروموسومات - لتنتج خلية تسمى زيجوت Zygote تحتوي على العدد الكامل والمميز من الكروموسومات (شكل ٨). ويبدأ هذا الزيجوت سلسلة من الانقسامات المتتالية بالانقسام غير المباشر لينتج لدينا خلايا جسمية تكون جسم الجنين وتحتوي كل منها على العدد من الكروموسومات الذي يميز هذا الكائن الحي. ومما سبق نذكر أن كلاً من الحيوان المنوي والبويضة في الإنسان يحتوي على ٢٣ كروموسوماً فقط. وأن الزيجوت الناتج عن اندماجهما معا يحتوي على ٤٦ كروموسوماً.

(شكل ٧) رسم يوضح الدورة الخلوية في المرحلة M من عمر الخلية. يجرى الانقسام الطولي حيث لتوزع فيه المادة الوراثية بين الخليتين الناتجتين، وبذا فإن كل كروموسوم في الخلية يتكون من كروماتيد واحد. وفي الفترة M من عمر الخلية يتم مضاعفة المادة الوراثية بكل من الخليتين الناتجتين ليصبح كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين، وبذا فإن الخلية في الفترة M من عمرها يكون فيها كل كروموسوم مكوناً من كروماتيدين.



(شكل ٨) إخصاب البويضة بحيوان منوي، وبذا تتجمع المادة الوراثية من الصغرين ويبدأ الزيجوت في الانقسام لينتج منه خليتان. ثم تتوالى عمليات الانقسام بعد ذلك.

وبلاحظ أن الحيوانات النوية على طرازين، أحدهما يحمل كروموسوماً يرمز له بالحرف (Y) - وهو صغير الحجم - وينتج عن إخصاب البويضة به جنين ذكر، والآخر يحمل كروموسوم (X) وينتج عن إخصاب البويضة به جنين أنثى. أما البويضات فكل منها يحمل الكروموسوم (X)، فهي كلها متشابهة في هذا الصدد. والكروموسومات تحمل الجينات التي تتحكم في الصفات الوراثية للكائن الحي. ويكتسب الفرد منظومة بنائه الوراثي لحظة انقسام الخلية التناسلية الذكرية للأب (الحيوان المنوي) مع الخلية التناسلية الأنثوية للأم (البويضة). ويرجع تحديد عدد الكروموسومات في الإنسان بأنه (46) إلى العالمين *Tjio and Levan*، وكان ذلك في عام ١٩٥٦. ويوضح الجدول الآتي أعداد أزواج الكروموسومات في عدد من الكائنات الحية:

٣	<i>Culex pipiens</i>	اليعاقص
٦	<i>Musca domestica</i>	الذبابة المنزلية
١١	<i>Bufo americanus</i>	الضفدع
١٩	<i>Felis domesticus</i>	القط
٢٠	<i>Mus musculus</i>	الفأر المنزلي
٢١	<i>Triticum aestivum</i>	القمح
٣١	<i>Equus asinus</i>	الحمار
٣٢	<i>Equus caballus</i>	الحصان
٣٩	<i>Canis familiaris</i>	الكلب
٣٩	<i>Gallus domesticus</i>	الدجاج
٢٣	<i>Homo sapiens</i>	الإنسان

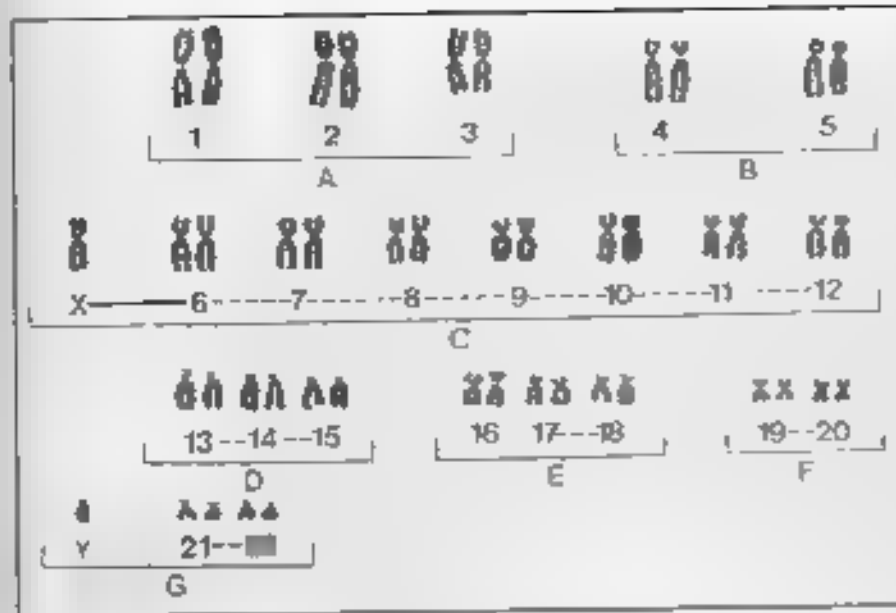
ولشاهدة الكروموسومات في الخلايا الجسمية للإنسان، تؤخذ عادة خلايا الدم أو الجلد أو خلايا نخاع العظم وتدفع الخلايا للانقسام حتى تتعشى كروموسوماتها وتظهر بشكلها المعصوي ويتم ذلك باستخدام مواد كيميائية معينة أشهرها مادة *Phytohemagglutinin (PHA)*، ثم يجري العمل على إحباط تواصل خطوات الانقسام الخلوي حتى لا تختفي الكروموسومات من جديد ويتم ذلك بإضافة مادة كولشيسين *Colchicine* أو مادة *Calcein* وهي مواد تعمل على إزابة خيوط المغزل وتعمل على عدم تكوينها وبذلك لا توجد الكروموسومات ما يجذبها ناحية القطبين ولا تواصل خطوات الانقسام الخلوي. ولتجنب ظهور الكروموسومات متراكبة على بعضها يضاف للتخفيف محلول منخفض التركيز *hypotonic* مما يجعل الخلايا تنتفخ ويبعد ما بين الكروموسومات، حيث إن تراكب كروموسوم على آخر يجعل عملية الفحص الدقيق متعذرة. بعد ذلك تثبت الخلايا باستخدام كيمائيات معينة، بعد ذلك تسحب بعض الخلايا على عدد من الشرائح الزجاجية ثم تصبغ الكروموسومات بأصباغ معينة مثل *Acetocarmine* أو *Aceto-orcein*.



(شكل ٩) سحبة من كروموسومات خلية جسمية
لاحظ أن كل كروموسوم يتكون من كروماتيدين

وهذه الأصباغ تصبغ كل أجزاء الكروموسوم، ويمكن بعد ذلك استخدام آلة تصوير خاصة لتصوير الكروموسومات من خلال ميكروسكوب (شكل ٩).

ويوضح الفحص المجهرى أن السنترومير يقسم جسم الكروموسوم إلى ذراعين قد يكونان متساويين في الطول أو غير متساويين. وقد يقع السنترومير قرب طرف الكروموسوم أو عند طرفه. وعادة ما يقوم العلماء بتصوير هذه الكروموسومات بآلات تصوير خاصة من خلال الميكروسكوب ثم تؤخذ الصورة ويعاد ترتيب صور الكروموسومات في صفوف حسب أطوالها من الأطول إلى الأقصر. ويسمى هذا الشكل كاريوتايب *Karyotype* (شكل ١٠). ويلاحظ أن الكروموسومات توجد في أزواج يتشابه فردا كل زوج مع بعضهما.



(شكل ١٠) صورة الكروموسومات من طانة جسمية لذكر الإنسان (موشة وفقاً لنظام دنفر - لندن)

وتعطى أزواج الكروموسومات في الإنسان أرقاماً متسلسلة من ١ حتى ٢٢.

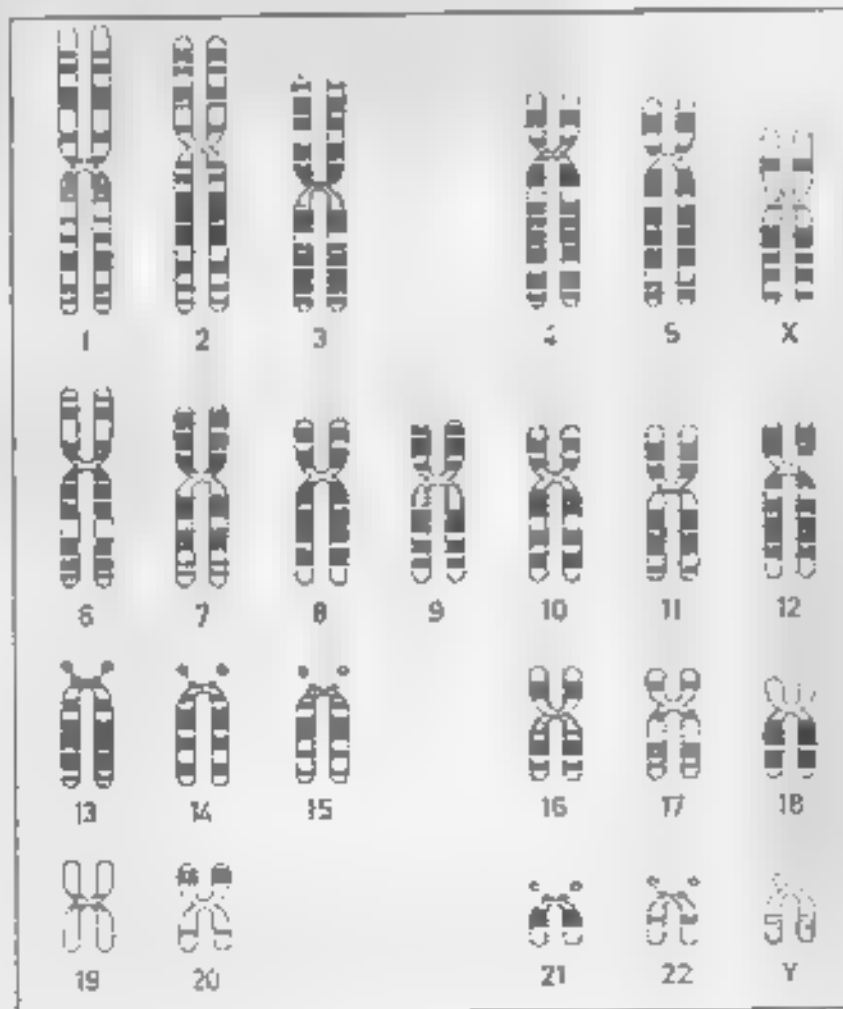
وفي شهر أبريل عام ١٩٦٠ اجتمع علماء الوراثة الخلوية البشرية في دنفر *Denver* بالولايات المتحدة الأمريكية ووضعا أسس تصنيف كروموسومات الإنسان في مجموعات بهدف تسهيل طرق دراستها وتحديد ملامح الشذوذ فيها إن وجد. وقد صنفت كروموسومات الإنسان إلى المجموعات الآتية (راجع شكل ١٠).

مجموعة A :	وهي تشمل الكروموسومات من ١ - ٣. وهي كروموسومات كبيرة الحجم ذات سنتروميرات في منتصفها تقريباً.
مجموعة B :	وهي تشمل الكروموسومات من ٤ - ٥. وهي كروموسومات كبيرة. والسنترومير فيها تحت مركزي.
مجموعة C :	وهي تشمل الكروموسومات من ٦ - ١٢ بالإضافة إلى كروموسوم X. وهي متوسطة الحجم والسنترومير تحت مركزي.
مجموعة D :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٣ - ١٥. وهي متوسطة الحجم والسنترومير قرب الطرف ومزودة بتوايج عند أطرافها القريبة من السنترومير.
مجموعة E :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٦ - ١٨. وهي قصيرة والسنترومير تحت مركزي.
مجموعة F :	وهي تشمل الكروموسومات من ١٩ - ٢٠. وهي كروموسومات قصيرة والسنترومير مركزي.
مجموعة G :	وهي تشمل الكروموسومات من ٢١ - ٢٢ بالإضافة إلى كروموسوم Y إن وجد. وهي كروموسومات قصيرة جداً. والسنترومير قرب الطرف ومزودة بتوايج <i>Satellites</i> .

ويلاحظ أن كروموسومي الشق (الجنس) *Sex chromosomes*. أحدهما مصدره الأب والآخر مصدره الأم. وفي الذكور يكون كروموسومي الجنس XY حيث يكون مصدر الكروموسوم X هو الأب، والكروموسوم Y هو الأم. وفي الإناث يكون كروموسومي الجنس XX حيث يكون مصدر أحد الكروموسومين هو الأب، ومصدر الكروموسوم الآخر هو الأم.

وقد تمكن العلماء من الحصول على صيغيات يمكن بها معالجة الكروموسومات بحيث يظهر كل كروموسوم مخططاً عريضاً وفق نظام ثابت مع كل صبغ في مرحلة معينة من مراحل الانقسام الخلوي (شكل ١١). وقد سهل ذلك على العلماء التمييز بين الكروموسومات المختلفة في الحالات السوية وكذا في تشخيص ما يعترى هذه الكروموسومات من تغيرات في الحالات المرضية. ويرجع فضل ابتكار هذه التقنية إلى العالم كاسبرسون *Caspersson*.

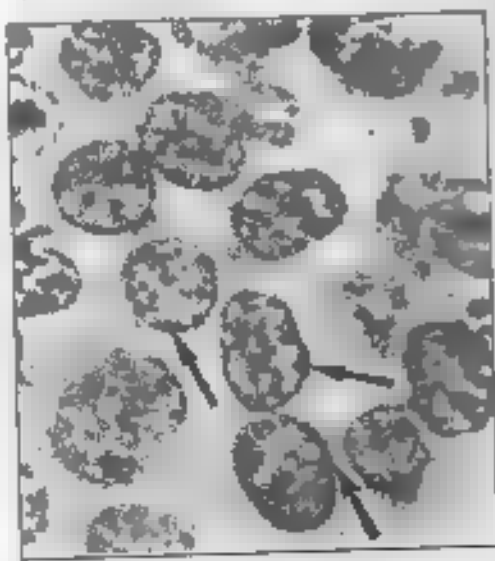
وقد اتفق على أن يرمز للذراع القصيرة بالحرف *p* وللذراع الطويلة بالحرف *q*. على أن يقسم كل ذراع إلى مناطق *regions* تعطى الأرقام *1, 2, 3, ...* على أن يبدأ ترقيم المناطق من عند منطقة السنترومير ثم الاتجاه إلى طرف الكروموسوم. ثم تقسم كل منطقة حسب عدد الشرائط الواضحة بها وتعطى الأرقام *1, 2, 3, ...* على أن يبدأ ترقيم الشرائط من الناحية الأقرب للسنترومير أيضاً. وتوضح هذه الأرقام الثانية على يمين الأرقام الأولى. فإنا أشهر مثلاً إلى جزء ما على كروموسوم (*6p21*) فهذا يعني أن الجزء يقع في الذراع القصيرة للكروموسوم رقم 6 في المنطقة الثانية منه وفي الشريط الأول من هذه المنطقة (شكل ١٢). ويوضح (شكل ملون ١٣) درجات متبينة من الإيقاع *resolution* للشرائط في الكروموسوم نفسه. ومن الجدير بالذكر أن عند الشرائط التي تظهر مع استخدام الأصباغ المختلفة يختلف. فهناك طرق صباغة تعطى عدداً أكبر من الشرائط. وهذه تعتبر أفضل من تلك التي تعطى عدداً أقل. ذلك أنها توفر وسيلة تعريف للكروموسوم أكثر دقة. كما أنها تعطى مؤشراً فظن في حالات بتر جزء من الكروموسوم أو حالات انتقال جزء من كروموسوم ليرتبط بكروموسوم آخر *Translocation* وتحدث هذه الحالات في الظروف غير السوية.



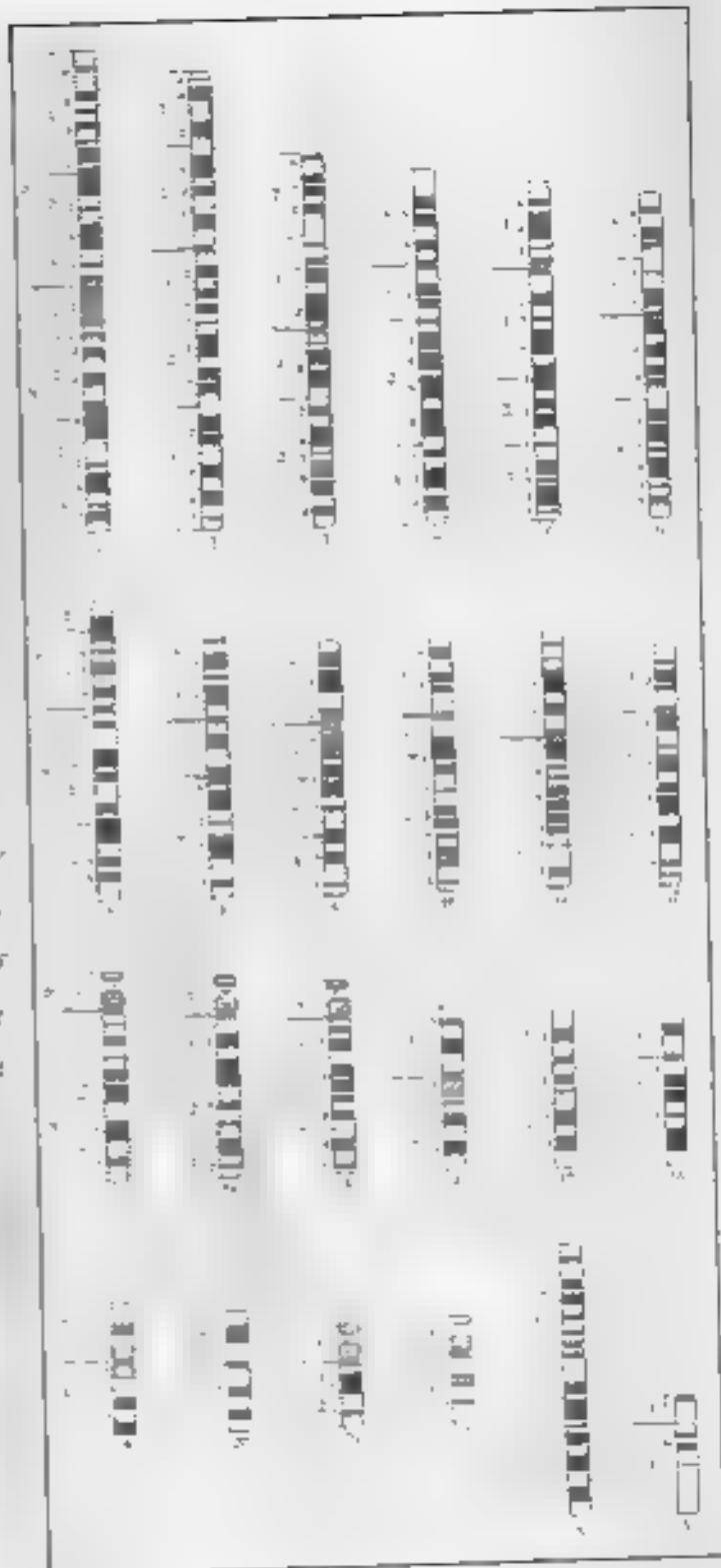
(شكل ١١) صورة لكروموسومات مرتبة وفقاً للأسس العلمية من طلبة جوسهيد لأكبر الإنسان بعد صباغتها بطريقة خاصة تغطي الكروموسومات نظاماً شريطياً *banding pattern*.

وقد لاحظ العلماء عند توقيع الجينات على الكروموسومات *Chromosome mapping* تعدد من الكائنات الحية أن مجموعات من الجينات تتجاور *blocks of closely-linked genes* في الإنسان يتواجد نظيرها على كروموسومات الفأر *mouse*. ولأن ذلك يثير الحيرة وتوصف هذه المجموعات من الجينات بأنها *Syntenic*، وتسمى هذه الحالة *Chromosomal synteny*.

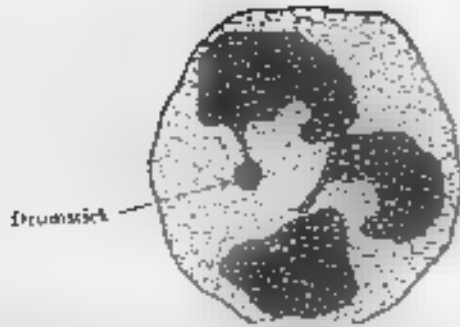
وفي عام ١٩٤٩ اكتشف العالم الكندي بار *Murray Barr* وتلميذه *Bertram* خبيبة صغيرة تقع إلى جانب النوية في الخلايا العصبية لإناث القطط. وأن هذه الخبيبة لا توجد في أنوية خلايا الذكور. وسرعان ما اكتشف أن هذه الخبيبة توجد في أنوية خلايا الجسم الأخرى لإناث حيوانات ثديية أخرى، ولكنها في هذه الحالات تقع ملاصقة للسطح الداخلي للغلاف النووي. وقد سميت هذه الخبيبة (جسم بار) *Barr body* أو كروماتين الجنس *Sex chromatin* (شكل ١٤). وفي خلايا الدم البيضاء مشكلة النواة *polymorphonuclear leucocytes* يتصل جسم بار بالنواة عن طريق عنق رفيع ليتكون تركيب يوصف بأنه مغرب الطبل *drumstick* (شكل ١٥).



(شكل ١٤) خلايا من بطانة تجويف نقر. الأسهم تشير إلى جسم بار الذي يقع على السطح الداخلي للغلاف النووي.



(شكل ١٦) رسم لكروموسومات مرتبة من خلية جسمية نكر (تسمى) يوضح تجميعه إلى دواع في الكروموسوم إلى مناطق مراقبة وتحمل في كل منطقة على شريط طرق أبيض وهي جميع الحالات بعد التفرع من الطرف. لا تتركب كروموسوم



(شكل ٢٤) رسم خلية دم بيضاء من جنس *Polymorphonuclear* وفيها
تُشاهد جسم بار متصلا بأحد قسوس نواة الخلية مكونا ما يُعرف باسم
عصا *Drumstick*



(شكل ٢٥)

جيمس واتسون وهنريش كريك وهنريش تومونج جينان جزيء *DNA*

ويوضح فحص خلايا الذكور في الإنسان عدم وجود جسم بار. بينما يشاهد جسم بار في خلايا الإناث فقط.

وقد قدمت عالمة الوراثة ماري ليون *Mary Lyon* عام ١٩٦١ فرضا عرف باسمها *Lyon hypothesis* لتفسير وجود جسم بار. ويقول هذا الافتراض: إن هذه العنصرية هي عبارة عن أحد الكروموسومات (X) الموجودتين في الخلايا الجسمية للإناث، حيث يوجد على صورة مكثفة *Condensed* وبالنسبة غير نشيطة في الخلايا في المرحلة البينية *Interphase* بينما يكون الكروموسوم الآخر موجودا على صورة ممتدة *Extended* في هذه المرحلة، فلا يرى بالميكروسكوب الضوئي ولابد أن يوجد كروموسوم (X) واحد في صورة ممتدة *Extended* حتى تؤدي ما عليه من جينات دورها الوراثي داخل الخلية. بينما يوجد الكروموسوم (X) الآخر - إن وجد - على صورة مكثفة غير نشطة (جسم بار).

وسبب عدم وجود جسم بار في الذكور أن الذكر يحتوي على كروموسوم (X) واحد فقط ولابد لهذا الكروموسوم أن يكون موجودا على صورة ممتدة *Extended* حتى يؤدي نشاطه الوراثي وهو في هذه الحالة لا يرى بالميكروسكوب الضوئي. وقد ثبت صحة هذا الفرض ويعتبر الآن حقيقة علمية.

ويطلق على عملية تكثيف الكروموسوم (X) ليصبح جسم بار تحت *Lyonization* نسبة إلى العلة ماري ليون. ومن الجدير بالذكر أنه يتم عشوائيا *at random* تحديد أي من الكروموسومات (X) في الإناث الذي سيصبح جسم بار، ويبدأ هذا التحديد في خلايا جنين الإنسان الذي يبلغ من العمر أسبوعين حيث يتكون من عدد من الخلايا يتراوح بين ٥٠٠ - ١٠٠٠ خلية، وتقوم كل خلية في هذه المرحلة بتكثيف إما الكروموسوم (X) القادم من الأب وإما الكروموسوم (X) القادم من الأم، وذلك ليصبح أحدهما هو جسم بار. وعلى مدى الانقسامات الخلوية التالية والتي ينتج عنها آلاف وملايين الخلايا من كل خلية من هذه الخلايا الجنينية سيكون هناك إلتزام بتكثيف نفس الكروموسوم (إما القادم من الأب وإما القادم من الأم). وأحيانا يرتبط هذا الأمر بتقرير الحياة أو الموت بالنسبة للأنثى. فإذا كان أحد الكروموسومات (X) حاملا لجين قاتل، فإن تكثيف هذا الكروموسوم في معظم خلايا الجسم يعني الحياة. أما تكثيف الكروموسوم الآخر في معظم خلايا الجسم فيعني الموت تحت تأثير نشاط الجين القاتل. أما بالنسبة للذكور فهذا الجين سيكون قاتلا بالقطع حيث سيكون كروموسوم (X) منفردا وممتدا *Extended* وجميعته نشطة.

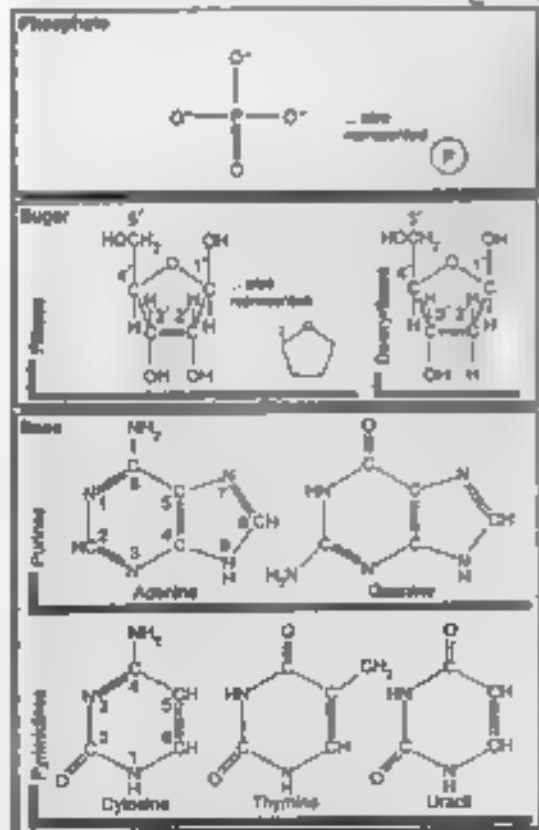
وقد بدأ العلماء في النصف الأول من القرن العشرين جهودا كبيرة لمعرفة التركيب الكيميائي للمادة الوراثية التي تتحكم في صفات الكائنات الحية. ويرجع الفضل في كشف طبيعة جزيء المادة الوراثية *DNA* إلى أربعة علماء هم: واتسون *Watson* وكريك *Crick* (شكل ١٦) وولكنز *Wilkins*، والعائلة روزالند فرانكلين *Franklin* (شكل ١٧). وقد أعلن هذا الكشف في عام ١٩٥٣. وقد فتح هذا الكشف الباب واسعا أمام قبض من الدراسات التي ساعدت على فهم آلية التحكم في الصفات الوراثية.

ومن المهم أن ندرك أن الكروماتيد التي سبقت الإشارة إليه عند حديثنا عن الكروموسومات يتكون من جزيء واحد من حمض *DNA*.



شكر ١٩٦٢ - ألفا جيمس واتسون و فرانك كريك والعالم موريس ويلكس - جيمس واتسون - منسوب
لجهد مشترك مع عدد من جزيرى حمض DNA باستخدام X-ray diffraction
والتي قام بتراسله وتفسيره بعد ذلك الملائم وإسحق وكريك

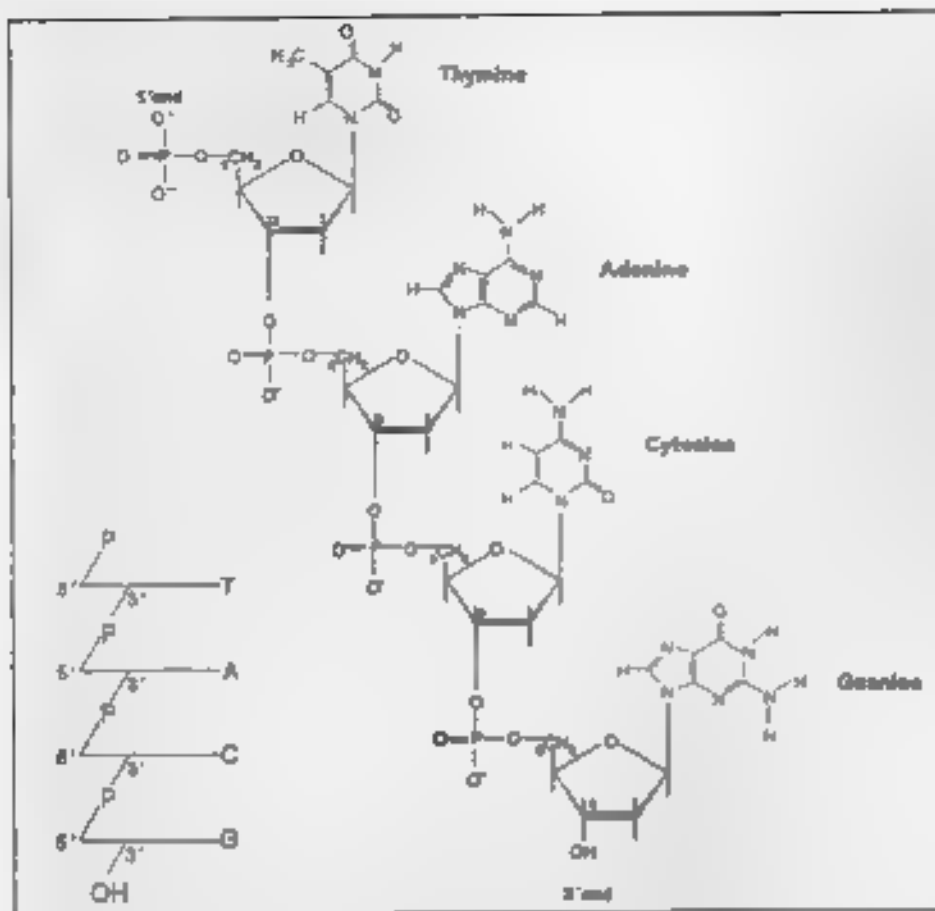
ويتكون جزىء حمض DNA من عدد كبير من وحدات يثائية يطلق
على كل منها اسم (دى أوكسى نيوكليوتيد) *Deoxynucleotide*.
ويقدر عدد الدى أوكسى نيوكليوتيدات فى جزيئات حمض DNA
الوجودة فى المجموعة النصفية لكروموسومات الإنسان بحوالى
٣.٣ × ١٠^٩ أى ٣.٣ مصرية فى واحد وعلى يمينه تسعة أصفار.
وتكون جزيئات الدى أوكسى نيوكليوتيدات سلسلتين. وتلتوى كل
سلسلة لتكون حلزوناً - وتلتف السلسلتان حول بعضهما بحيث
تكون المسافة بينهما ثابتة. وهذا يوصف شكل الجزيء بأنه حلزون
مزيج *Double helix* (شكل ملون ١٨)، وفيه ترتبط الجزيئات
فى سلسلة بالجزيئات الواقعة أمامها فى السلسلة للقبالة وفق نظام
معين. وعادة يطلق على أزواج الجزيئات لفظ زوج القواعد *base-pair(bp)*. وإذا قدرت أعدادها بالآلاف تعطى التمييز
Kilo base (kb)، وإذا قدرت أعدادها بالملايين تعطى التمييز *Mega base (Mb)*.
ويتكون الدى أوكسى نيوكليوتيد من جزىء سكر (د) يحتوى على خمس نوات كربون يرتبط من ناحية بقاعدة
نيتروجينية. ومن ناحية أخرى بمجموعة فوسفات. (شكل ١٢ أ). وترقم نوات الكربون من ١ إلى ٥. ويلاحظ وضع شرطة
فوق الرقم تمييزاً لذرات الكربون فى جزىء السكر عن ذوات الكربون فى مواقع أخرى.



شكل ١٢ - تركيب كيميائى لوحدة دى الحمض DNA و RNA
جزىء الفوسفور - سكر الريبوز وسكر دى أوكسى ريبوز - القاعدتين
النيتروجينيتين ثنائيتا الخلقه كيتن وجوتن - القواعد النيتروجينية أحادية
الخلقه سيتوسين وشيمون وجراسي

ويلاحظ أن ذرة الكربون رقم (٢) فى جزىء السكر هى التى تتحد
مع القاعدة النيتروجينية. بينما ذرة الكربون رقم (٣) فى جزىء
السكر هى التى تتصل بمجموعة الفوسفات.
وفى جزىء DNA يوجد أربعة أنواع من قواعد النيتروجينية هى
الأدينين *Adenine (A)* - الثايمين *Thymine (T)* - السيتوسين
Cytosine (C) - الجوتن *Guanine (G)* (شكل ١٩)
وتجدر الإشارة إلى أن كلاً من الثايمين والسيتوسين أحادى الخلقه
Monocyclic ويطلق عليهما اسم بيريميدينات *Pyrimidines*.
وأن كلاً من الأدينين والجوتن ثنائى الخلقه ويطلق عليهما اسم
بيورينات *Purines*.

ويلاحظ أن شريطى جزىء DNA يرتبطان معاً عن طريق ارتباط
القواعد النيتروجينية - حيث يرتبط الأدينين (ثنائى الخلقه) مع
الثايمين (أحادى الخلقه). ويرتبط الجوتن (ثنائى الخلقه) مع
السيتوسين (أحادى الخلقه). ويمكن تشبيه الجزىء بأنه سلسله
يتكون كل من جانبيه من سلسلة من جزيئات السكر والفوسفات
الخاصة بالدى أوكسى نيوكليوتيدات. أما درجات السلم فى
الجزىء - والتى تربط بين السلسلتين - فهى تتكون من القواعد
الذيتروجينية لهذه الدى أوكسى نيوكليوتيدات. ويطلق على سلسلتى
السكر والفوسفات اللتين تكونان جاتينى الجزىء اسم (هيكل الجزىء)
The molecule backbone

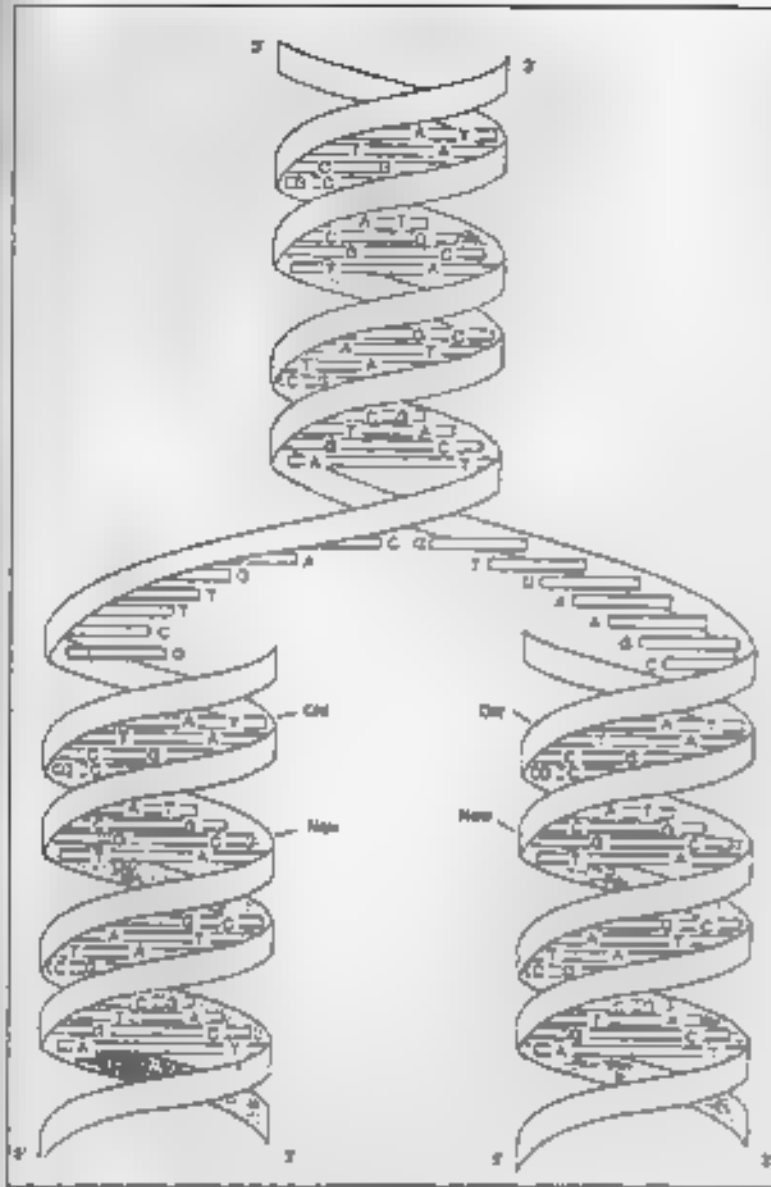


(شكل ٢٠) يرتبط النيوكليوتيدات مع
على أحد شريطي حمض DNA واحد
أن ذرة الكربون رقم ٣ في النيوكليوتيد
تلتصق مع النيوكليوتيد التالي
بنوكليوتيد جديد. ولذا يسمى هذا
الطرف ٣' من مجموعة
الفوسفات للنيوكليوتيد التالي
لتتصل بها لتتصل بنوكليوتيد جديد.
والن مجموعة الفوسفات هذه مرتبطة
بالذرة الكربون رقم ٥ في جزئية السكر
ولذا يسمى هذا الطرف ٥' من

ومن المفيد أن نسجل الملاحظات الآتية على تركيب جزئية DNA :

- أن ذرة الكربون رقم ٣ (٣') في جزئية السكر *deoxynucleotide* الواقعة عند نهاية شريط DNA تحمل المجموعة (OH) - ووجود هذه المجموعة ضروري عند إضافة *deoxynucleotide* جديد عند هذه النهاية للشريط (شكل ٢٠).
- عند طرف جزئية DNA نجد أحد الشريطين يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم ٣ (٣') لجزئية السكر بينما تجد الشريط الآخر عند الطرف نفسه يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم ٣ (٣') لجزئية السكر - وعند الطرف الآخر للجزئية نجد الشريط الأول يميزه وجود مجموعة الفوسفات متصلة بالذرة رقم ٥ (٥') لجزئية السكر. بهذا الشريط الآخر يميزه وجود المجموعة (OH) عند الذرة رقم ٣ (٣')، وهذا يعني أن الشريطين في كل جزئية متوازيان عكسياً *antiparallel*.
- أن جزئية الفوسفات تستخدم مجموعتين من مجموعاته السلبية الثلاث في الارتباط مع جزئية السكر الذي يسبقه، وجزئية السكر الذي يليه، بينما تبقى المجموعة السلبية الثالثة لجزئية الفوسفات حرة - مما يعطى جزئية حمض DNA شحنة سالبة (راجع شكل ٢٠). وهذه خاصية عامة يعتمد عليها فصل عينات المادة الوراثية كهربائياً على أنواع الجيلاتين كما سنرى في موقع آخر من هذا الكتاب. ومن الجدير بالذكر أن لكل طراز أو نوع من التكتلات خصوصية في مادة DNA الوراثية الموجودة به.

وتجدر الإشارة إلى أن العالم (لينس بولنج) *Linus Pauling* - الذي يجلس العالم المصري الدكتور أحمد زويل على كرسيه في معهد كاليفورنيا - وزميل له يدعى (كوري) *R.B. Corey* كانا قد نشرنا في عام ١٩٥٣ بحثاً عن تصورها للبناء الجزيئي لحمض DNA ونشرناه في مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci.* وكذلك في مجلة *Nature*. وقد عرض (بولنج وكوري) بحثهما قبل نشره على (واطسون وكريك)، مما اعتبره الأخيران تصرفاً ودياً. وكان النموذج الذي قدمه (بولنج وكوري) تماماً



شكل ٢١: تضاعف جزيء DNA حيث يبدأ الشئكل في الانقسام من بينهما البعض، ثم يتم بناء سلسلة جديدة من كل شريط قديم. لاحظ أن الشريط الجديد يتم في الاتجاه من الطرف ٣' إلى الطرف ٥' ويتبقى الأمر من يصبح لدينا جزيئان من الحمض DNA بدلاً من جزيء واحد.

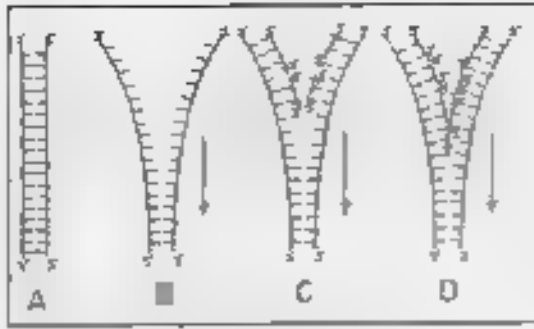
جاءت أمامها القاعدة (T) على الشريط الجديد، والعكس بالعكس، كذلك إذا كانت القاعدة (G) على الشريط القديم، جاءت أمامها القاعدة (C) على الشريط الجديد والعكس بالعكس.

ومن المهم أن نذكر أن فصل الشريطين القديمين بعضهما عن بعض يتم بواسطة إنزيم يسمى *DNA-helicase* وأن إضافة النيوكليوتيدات واحداً تلو الآخر لبناء الشريط الجديد يتم بواسطة إنزيم *DNA-Polymerase*.

ويوضح شكل (٢٢) أن تخليق الشريطين الجديدين يتم في الاتجاه ٥' → ٣' وذلك على صورة قطع صغيرة *Segments*، يتم ربطها بما فيها بعد بواسطة إنزيم *DNA-Ligase*. والنقطة الهامة هنا أن اتجاه تخليق القطع أمام أحد الشريطين القديمين هو عكس اتجاه تخليق القطع أمام الشريط القديم الآخر. وهذا ضرورة لتنظيمها حقيقة أن الشريطين القديمين متوازيان عكسياً.

عكس النموذج الذي قدمه (واatson وكريك)، إذ يقول بأن سلاسل القوسقات، والسكر تقع للداخل، بينما القواعد النيتروجينية للخارج؛ وبأن هناك ثلاث سلاسل للجزء - وليس سلسلتين. وبالطبع لم يوافق واatson وكريك على هذا النموذج ووجهوا إليه انتقادات علمية - كانت بالطبع على حق.

ولجزء، حمض *DNA* انقذة على مضاعفة *Replication* نفسه (شكل ٢١)، ويتم ذلك عن طريق فك ارتباط شريطي الجزء، عن بعضهما وذلك بكسر الروابط الضعيفة التي تربط بين الـ دي أوكسي نيوكليوتيدات المتقابلة. ويتبع ذلك تراص دي أوكسي نيوكليوتيدات جديدة أمام كل شريط وارتباطها بالنيوكليوتيدات المكونة للشريط القديم. وكذلك ارتباطها ببعض لتكون شريطاً جديداً. وبهذا ينتج لدينا جزيئان من حمض *DNA*، وفي كل جزء، شريط قديم وشريط جديد. ويلاحظ أنه عند بدء الشريط الجديد فإن مجموعة الفوسفات لدى أوكسي نيوكليوتيد الجديد ترتبط بالفوسفات لدى أوكسي نيوكليوتيد السابق عند ذرة الكربون رقم (٣) للسكر. وأن هذا الارتباط مشروط على وجود مجموعة (OH) متصلة بذرة الكربون هذه. وغني عن البيان أن تتابع القواعد النيتروجينية في الشريط القديم هو الذي يحدد تتابعها على الشريط الجديد - فإذا كانت القاعدة النيتروجينية على الشريط القديم (A) مثلاً،



(شكر ٢٩) رسمه تخطيطي يوضح أربعة أنواع لفك جزيء DNA. لاحظ نمط الفسيفساء في هذا التمثيل الجيني عند (C) حيث لا يتلو يكون التداخل في الأجزاء ساء. الإنزيم *ligase* يقوم بربط قطع DNA المتكسرة حديثا لتشكل لأثر يشبه يكون لهذا جيلتان بدلا من جزيء واحد.

يحدث تقاعف جزيء حمض DNA في المرحلة البينية. وهو - الانتقال الخلوي الذي يحدث في الخلايا الجسمية. حتى - يحجب الانقسام نقص في المادة الوراثية.

يمكن جزيء DNA نعط هيئته (أي يحدث له *Denaturation*) - ثم كسر الروابط الهيدروجينية التي تربط شريطي الجزيء. ويمكن حدوث ذلك عمليا بتعريض الجزيء إلى درجة حرارة أكثر من ٩٠ درجة (سلسيوس) أو إلى درجة أس هيدروجيني أكبر من ١٠.5. - تعريضه إلى مركبات كيميائية عضوية مثل اليوريا والثوراماتجيد. - من الجدير بالذكر أنه يمكن إعادة ارتباط الشريطين كما كنا من - من بعد لو توفرت الظروف المناسبة لذلك من درجة حرارة ومستوى - من الفوسفوروجيني والوسط الكيميائي. ويطلق على عملية إعادة ارتباط - شريطين لفك *Renaturation* أو *Hybridization*.

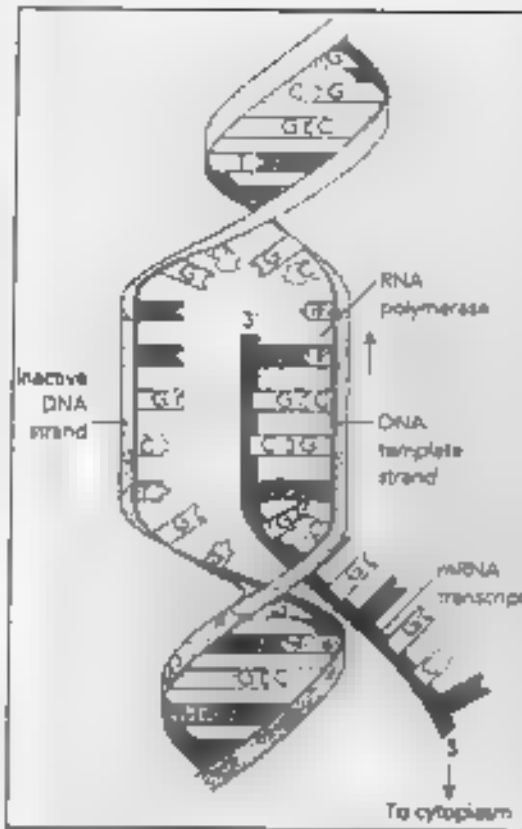
ونجدر الإشارة إلى أن جزيئات حمض يطوى كل منها على نفسه طيا عظيميا في مستويات متعددة حتى تتسع لها نواة - خلية قمل سبيل المثال تحتوي الخلية البشرية الواحدة على ١٧٤ سم من جزيئات DNA وتحتوي بعض خلايا حشرة - يوسفلا على ٩٧ مترا من هذا الحمض في الخلية الواحدة. ونزيد من الإيضاح نذكر أن: كروموسوم رقم (١) في خلايا - من يبلغ طوله (١٠) ميكرومتر، ويحتوي على ٧.٢ سم من حمض DNA. ويبلغ مقدار الطي هنا ٧٢١٠ مرة. وقد قدر - وزنا يساوي واحد بيكوجرام من حمض DNA يمتد طولا إلى حوالي ٣١ سم.

والدور الأساسي لحمض DNA - الذي يمثل المادة الوراثية - هو تخليق البروتينات. وللبروتينات أهمية قصوى في بناء - جسم الفرد ونموه وتحديد خصائصه. وكذا في تحديد نصيبه من الصحة والمرض. ويمكن تصنيف البروتينات إلى بروتينات - سطح أو تنظيمية مثل الإنزيمات التي تتحكم في المسارات البيوكيميائية لجزيئات البروتينات والدهون والكربوهيدرات. - ليس البروتينات المرتبطة بغشاء البلازما والتي تتحكم في مرور الأيونات والمركبات المختلفة عبر الغشاء الخلوي. كما - معظم الهرمونات بروتينات. ومثل ذلك أيضا بروتينات الأنبيبات الدقيقة التي تتحكم في تحريك التراكيب الخلوية - والمركبات داخل الخلايا. وهناك بروتينات تركيبية مثل كيراتين الشعر وكولاجين العظم. وهناك بروتينات تنظيمية - تركيبية في الوقت نفسه مثل الأكتين والميوسين اللذين يلعبان دورا أساسيا في حركة العضلات وتدعيم بنائها. وهناك - بروتينات تحمي الجسم من حدوث التلف وتكون الأجسام المضادة (أجهزة دفاعي) وغير ذلك الكثير. ومن هنا - دور جزيء DNA دورا عظيما في تحديد البقاء الخلوي والتحكم في وظائف هذه الخلايا.

وتمتصير الأحماض الأمينية هي وحدات البناء الأولية للبروتينات. وهناك ٢٠ حمضا أمينيا تدخل في بناء البروتينات. - وقد اتفق العلماء على إعطاء كل حمض أميني رمزا من ثلاثة حروف أو من حرف واحد (شكل متون ٢٣). وتختلف المواد - بروتينية عن بعضها فيما تحويه من هذه الأحماض الأمينية العشرين. كما تختلف عن بعضها في ترتيب هذه الأحماض - أمينية وكذلك في عدد جزيئات الأحماض الأمينية الداخلة فيها وكذلك في عدد السلاسل الداخلة في بناء البروتين. - فضلا على ذلك فإن الشكل ثلاثي الأبعاد الذي يتخذه جزيء البروتين يلعب دورا هاما في تحديد خصائصه.

على أن حمض DNA لا يقوم مباشرة بنور تخليق البروتينات. وإنما يتم ذلك عن طريق وسيط هو حمض الريبونيوكلريك *Ribonucleic Acid* الذي يعرف اختصارا باسم (RNA).

ويتكون جزيء حمض RNA من شريط واحد. ويتخلق هذا الشريط أمام أحد شريطي حمض DNA. وعلى ذلك فإن ترتيب - وحدات البنائية في شريط حمض RNA (وهي تعرف باسم ريبونيوكليريتيدات) يتحكم فيه ترتيب الذي أوكسي نيوكليريتيدات



شكل ٢٤: نسخ Transcription شريط حمض RNA لناد
نعد شريط حمض DNA

في شريط DNA الذي يتم أمانه تخليق حمض RNA (شكل ٢٤). ويلاحظ أنه أثناء عملية تخليق شريط حمض RNA أنه عندما توجد القاعدة النيتروجينية (T) في شريط DNA توضع القاعدة (A) في شريط RNA الذي يُخلق أمامها. كما يلاحظ أنه عندما توجد القاعدة النيتروجينية (A) في شريط DNA توضع القاعدة النيتروجينية (U) في شريط حمض RNA ويرمز لها بالحرف (U). ونترك من ذلك أن القاعدة T لا توجد في حمض RNA وأن القاعدة (U) لا توجد في حمض DNA.

ويتم تخليق RNA في نواة الخلية، وتسمى هذه العملية نسخ Transcription. ثم يخرج حمض RNA الخلق من النواة إلى السيتوبلازم ليقيم بوظائفه.

والواقع أن حمض DNA ينسخ عدة طرز من حمض RNA يمكن تصنيفها كما يلي:

- حمض RNA الرسول (messenger RNA - m-RNA): وتكون النيوكليوتيدات التي يتكون منها شفرات وراثية - حيث تدل كل شفرة على حمض أميني معين، وقد يحتوي الجزيء من هذا الحمض على مجموعة أو أكثر من التتابعات غير الضرورية مما يستلزم التخلص منها ثم يجري لحم splicing الأجزاء الأخرى الضرورية من جزيء m-RNA مما (شكل ملون ٢٥)، وفي النهاية يرتبط جزيء حمض m-RNA في أحد الطرف بالريبوسومات فتجرى عملية ترجمة جزيء m-RNA إلى

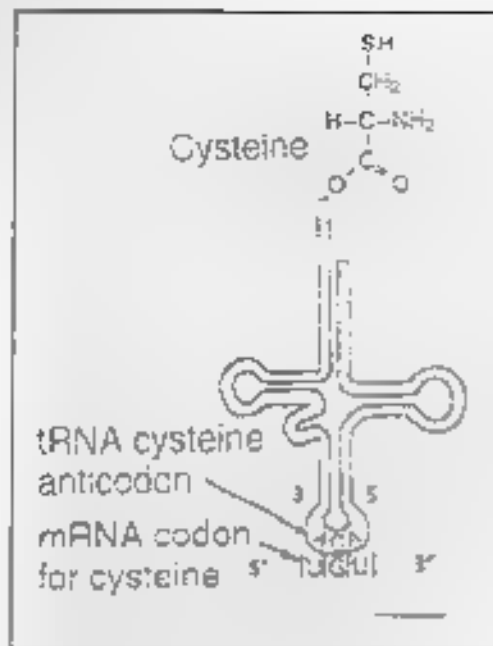
سلسلة من الأحماض الأمينية المرتبطة معا. وتعرف مجموعات الذي أوكسي نيوكليوتيدات غير الضرورية في جزيء المادة الوراثية DNA باسم إنترونات Introns، بينما تعرف المجموعات الضرورية من الجين باسم إكسونات Exons.

- حمض RNA الريبوسومي (ribosomal RNA - r-RNA): وهو لا يترجم حيث يدخل في تكوين الريبوسومات التي هي عبارة عن جسيمات صغيرة توجد في سيتوبلازم الخلية. وتتكون الريبوسومات من بروتينات وحمض RNA الريبوسومي. وتلعب الريبوسومات دورًا هامًا في آلية بناء سلاسل الأحماض الأمينية المكونة للبروتينات.

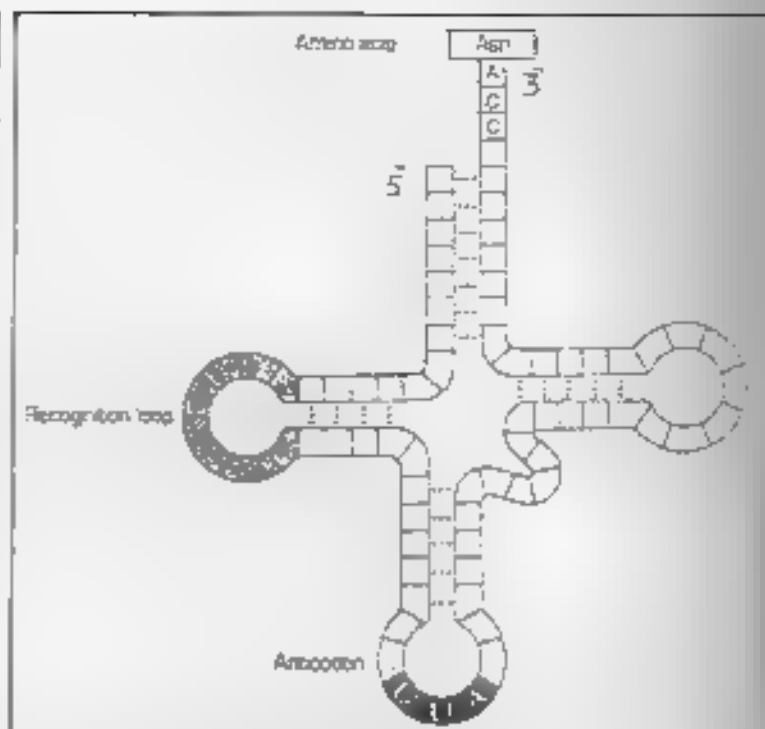
- حمض RNA الناقل (transfer RNA - t-RNA): وهو متعدد الطرز ولا يترجم؛ وكل طراز يمكن أن يرتبط بـ حمض أميني معين لإشراكه في بناء سلسلة عديد الببتيد التي تكون البروتين. ويعتمد طراز الحمض الأميني الذي يرتبط بطراز معين من هذا الحمض على الشفرة المضادة anticodon التي يحملها هذا الطراز من الحمض (شكل ٢٦). وتلعب جزيئات حمض RNA الناقل دورًا أساسيًا في آلية بناء البروتينات.

- جزيئات RNA النووية الصغيرة (small nuclear RNAs (snRNAs): تتعد الجزيئات المتنوعة من هذا الحمض مع جزيئات بروتينية لتكون أجسامًا صغيرة يطلق عليها اسم (جزيئات ريبونوكليوبروتين الصغيرة small ribonucleoprotein particles - sn RNA). وتقوم هذه الجسيمات بنسخ splicing الإكسونات في m-RNA مع بعضها بعد فصل الإنترونات من m-RNA الأولى، ومن ثم ينتج m-RNA الناضج والذي تتم ترجمته إلى بروتينات في خطوة تالية.

- جزيئات RNA السيتوبلازمية الصغيرة (small cytoplasmic RNAs (scRNAs): تلعب هذه الجزيئات دورًا هامًا في نقل البروتينات protein trafficking داخل السيتوبلازم في خلايا الكائنات حقيقية النواة (أي الكائنات التي فيها للخلية نواة كجسم محدد).



الشكل ٢٧ رسم يوضح ارتباط شفرة UGU على حمض
mRNA مع متكبد الشفرة anticodon على حمض
tRNA وهو ACC لاحظ أن حمض tRNA يرتبط
عند طرفه بالحمض الأميني المناسب للشفرة.



الشكل ٢٨ حمض tRNA بعد بسطه يظهر شكل ورقة الشجرة. تحطوة ستاركة تملك على
روابط هيدروجينية بين القواعد النيتروجينية لاحظ موقع الشفرة anticodon وهي في
من المثل UUA كما لاحظ ارتباط الحمض الأميني Asparagine (Asn) عند الطرف 3

الحمض الريبوزي الناقل (t-RNA) *Transfer Ribonucleic Acid* (شكلا ٢٧، ٢٨)

تتطوى سلسلة الحمض الريبوزي الناقل على نفسها لتكون شكلا أشبه بورقة البرسيم، وترتبط بعض القواعد النيتروجينية النواجية لبعضها، وعند الطية الطرفية تبرز حمض tRNA، وهذه الشفرة المضادة هي التي ترتبط بالشفرة (المناسبة لها) على حمض mRNA. ويلاحظ أن الطرف (3') لسلسلة حمض tRNA تنتهي بالبتاين CCA، ويرتبط الحمض الأميني بجزء tRNA عند سكر الريبوز للجزء (4') الطرفي. ومن المهم أن نذكر أن طراز الحمض الأميني الذي يرتبط بأحد جزيئات tRNA يعتمد على طراز الشفرة المضادة التي يحملها هذه الطية الطرفية للجزء.

الريبوسومات +

الريبوسومات جسيمات دقيقة توجد في سيتوبلازم الخلايا وينتج عددها في بعض خلايا الثدييات إلى (١٠) ملايين في الخلية الواحدة، ويقدر وزن الريبوسومة بوحدة يعطى عنها اسم *Svedberg unit* (S)، وهي وحدة تأخذ الوزن والشكل معا في الاعتبار كما يديران أثناء الطرد المركزي. وتتكون الريبوسومة الواحدة من جزئين أحدهما يطلق عليه اسم وحدة كبيرة *Large subunit*، والآخر يعرف باسم الوحدة الصغيرة *Small subunit* وتتكون كل وحدة من بروتينات وحمض tRNA. ويوضح (شكل ملون ٢٨) أنه في أوليات النواة *Prokaryotes* تكون الريبوسومة كلها ٧٠S، والوحدة الكبيرة ٥٠S والوحدة الصغيرة ٣٠S. أما في حقيقيات النواة *Eukaryotes* فإن الريبوسومة كلها تكون ٨٠S والوحدة الكبيرة ٦٠S والوحدة الصغيرة ٤٠S.

ويوضح هذا الشكل أيضا مقارنة بين البروتينات الداخلة في الوحدات الكبيرة والصغيرة لريبوسومات أوليات النواة وحقيقيات النواة.

وفيما يلي أعداد القواعد التيتروجينية للكونة لحمض r-RNA في الوحدات المختلفة من الريبوسومات. ففي حقيقيات النواة نجد أن:

160 bases	5.8S
1900 bases	18S
4800 bases	28S
120 bases	5S

وفي أوليات النواة نجد أن:

120 bases	5S
1540 bases	16S
2900 bases	23S

ويوضح (شكل ملون ٢٩) آلية بناء وحدتي الريبوسومة في حقيقيات النواة. وفي حقيقيات النواة يتم نسخ 5.8S, 18S, 28S r-RNA كوحدة واحدة في النواة بمساعدة الإنزيم RNA polymerase I، ويتم هذا النسخ في خلايا الإنسان لأجزاء معينة في كل من الكروموسومات أرقام ١٣، ١٤، ١٥، ٢١، ٢٢ في بناء متتابع.

أما 5S r-RNA فيتم نسخه في نواة الخلية خارج منطقة النواة وذلك لجزء معين من الكروموسوم رقم ١ في الإنسان بمساعدة الإنزيم RNA polymerase III. ويتم نسخ الجينات الخاصة ببروتينات الريبوسومات في النواة خارج منطقة النواة بمساعدة الإنزيم RNA polymerase II. ويخرج حمض RNA الناتج إلى السيتوبلازم حيث تتم ترجمته إلى بروتينات تدخل إلى النواة وتتجه إلى النواة لترتبط مع حمض r-RNA وتتوزع مع البروتينات المرتبطة بها لتكون الوحدة الكبيرة والوحدة الصغيرة للريبوسومات وتحتوي الوحدة الصغيرة على 16S r-RNA وبروتينات. بينما تحتوي الوحدة الكبيرة على 28S, 5.8S, 5S r-RNA بالإضافة إلى البروتينات. تتوزع الوحدتان النوية وكذا النواة إلى منطقة السيتوبلازم. وتوصف الوحدة الصغيرة بأنها 40S Subunit. وتوصف الوحدة الكبيرة بأنها 60S Subunit.

وتلعب الريبوسومات دوراً هاماً في آلية تخليق البروتينات في الخلية. ولذا نجد أن الخلية النشطة تحتوي على عدد يتراوح بين ٥ - ١٠ ملايين ريبوسومة. وأن هذا العدد لابد أن يخلق مع كل دورة خلوية انقسامية.

إنزيمات RNA Polymerases في أوليات النواة وحقيقيات النواة:

لتخليق الطرز المختلفة من حمض RNA في الكائنات أوليات النواة Prokaryotes - مثل البكتيريا حيث لا تحتوي الخلية على نواة كجسم محدد - يلزم توفر إنزيم واحد يعرف باسم RNA Polymerase. أما في حقيقيات النواة Eukaryotes فيلزم توفر ثلاثة إنزيمات هي:

- ١ - RNA Polymerase I. وهو يقوم بنسخ r-RNA الخاص بالأجزاء 5.8S, 18S, 28S التي تدخل في تكوين الريبوسومات
- ٢ - RNA Polymerase II. وهو يقوم بنسخ m-RNA اللازم لتخليق البروتينات
- ٣ - RNA Polymerase III. وهو يقوم بنسخ t-RNA فضلا على r-RNA الخاص بالجزء 5S الذي يدخل في تكوين الريبوسومات.

الشفرة الوراثية The Genetic Code

من المهم أن نذكر أن تسلسل القواعد التيتروجينية في حمض m-RNA هو الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد. وفي واقع الأمر فإن كل ثلاث قواعد تيتروجينية متجاورة في شريط حمض m-RNA تكون ما يسمى شفرة وراثية Genetic code. وهذه الشفرة تدل على حمض أميني معين. وبمعنى آخر فإن ترتيب ثلاثيات القواعد التيتروجينية على شريط حمض m-RNA هو الذي يحدد ترتيب الأحماض الأمينية المتوالية ويظهرها معاً في سلسلة الأحماض الأمينية التي تكون المادة البروتينية.

على ذلك فهناك تناظر خطي *linear correspondence* بين التجميع والتفكيك البروتيني. وتعرف هذه العلاقة باسم *Colinearity*.

ومنذ في الواقع ٦١ شفرة تتكون من ثلاثيات مختلفة الترتيب من القواعد النيتروجينية الأربع تُدخل على العشرين حمض أميني تدخل في تكوين البروتينات (شكل فنون ٣٠). فهذه مثلاً ست شفرات مختلفة يدل كل منها على حمض أميني نفسه. وهناك حمضان أمينيان ليس تكرر مظهرهما سوى شفرة واحدة. وإذا حدث تغير (طفرة) في شفرة ما لم يمكن أن يؤدي إلى خلل في تكوين البروتين. وملاحظ أن شفرة بداية الترجمة *Initiation* هي *AUG* وفي تخليق سلسلة الأحماض الأمينية في الكائنات أوليات التواة وميتوكوندريا حقيقيات التواة يكون أول حمض أميني على صورة *N-formylmethionine*. أما في الأنشطة الأخرى لخلايا حقيقيات التواة فيكون الحمض *methionine*.

في اختنايطات الشفرة الثلاث *UAA, UAG, UGA* الواقعة على *m-RNA* فهي تعتبر شفرات إيقاف *Stop Codons* حسب الترجمة. ذلك أنه إذا وصلت الريبوسومة إلى أي منها تنفصل سلسلة الأحماض الأمينية المتكون عن الريبوسومة بصفة نهائية.

يرجع اكتشاف الشفرات الوراثية إلى العالم نيرنبرج *Nirenberg*.

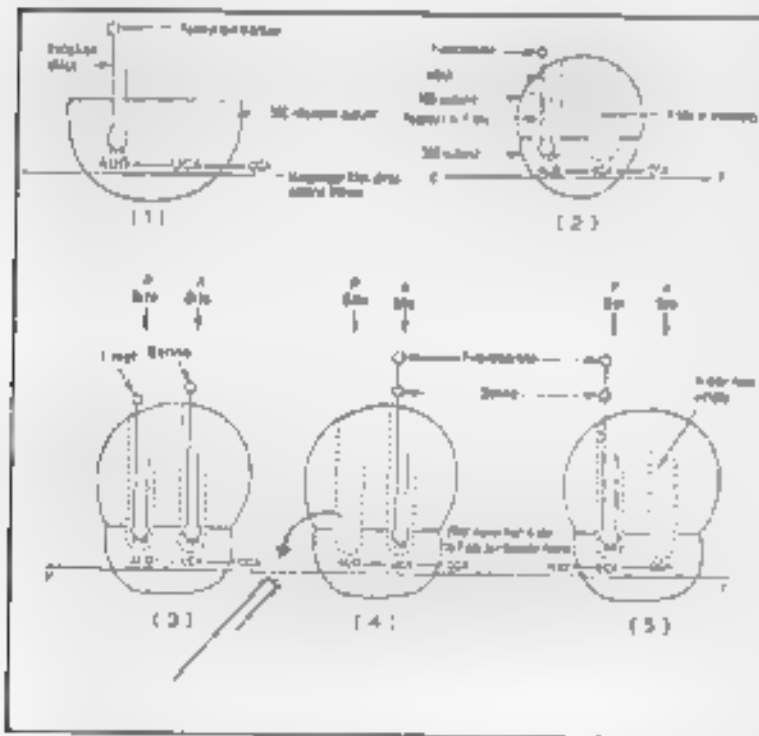
تخليق البروتينات (الشكلان ٣٦، ٣٧ ملون)

ترجمة شريط جزئي *m-RNA* إلى سلسلة أحماض الأمينية وفقاً للخطوات الآتية:

- ترتبط الوحدة الصغيرة للريبوسومة بحرف *A* لحمض *m-RNA*. وملاحظ أن وحدة الريبوسومة تستوصف شفرتين على الحمض.
- يأتي جزئي حمض *t-RNA* ذو الشفرة محددة المناسبة لشفرة البداية (*AUG*) حاملاً معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة (على *t-RNA*) مع الشفرة (على حمض *m-RNA*).
- ترتبط الوحدة الكبيرة للريبوسومة مع الوحدة الصغيرة.

• يأتي جزئي حمض *t-RNA* ذو الشفرة محددة المناسبة لشفرة التالية حاملاً معه حمضه الأميني لترتبط الشفرة المضادة مع الشفرة كما تم في حالة الشفرة الأولى.

وبذا يمكن القول بأن تريبوسومة حمزين يطلق على الأول منهما (الواقع ناحية الطرف *3'*) اسم *P-site*. وعلى الأبعد (ناحية الطرف *5'*) اسم *A-site* (ملاحظ أن الحرف *P* يدل على كلمة سلسلة تديدن الببتيد (*Polypeptide*). والحرف *A* يدل على كلمة حمض أميني (*Amino acid*).



شكل ٣٦: خطوات تخليق سلسلة حمض الببتيد وتكون من جزئ حمض *m-RNA* الثلاثة في هذه العملية لاحظ أن وحدة التخليق تبدأ بترجمة شفرة *AUG* وأن أول حمض أميني يبدأ سلسلة يكون في صورة *N-formylmethionine*. لاحظ أيضاً أن تريبوسومة موضعين دخلها بروتين واحد بترتيب *P* حيث تبدأ تتكون الرابطة الببتيدية *Peptide bond* عند إضافة كل حمض أميني جديد. ويرجع التوليف التالي بالرمز *A* حيث يأتي زانه الحمض الأميني الجديد لتتبع بصفته بروتيناً الأحماض الأمينية لتتبعها.

- يفك الارتباط بين الحمض الأميني الأول وحمض $tRNA$ ليرتبط مع الحمض الأميني الثاني الموجود في الموقع A .
- تتحرك الريبوسومة في الاتجاه ($3'$) بمقدار شفرة واحدة كمشوغب الشفرة الثانية وتخرج من حيز الشفرة الأولى. وفي الوقت نفسه يفصل $tRNA$ المرتبط بالشفرة الأولى ليصبح حراً في السيتوبلازم. وبذا يتم احتلال الموقع P في الريبوسومة بحمض $tRNA$ يحمل حمضين أمينيين. ويصبح الموقع A شغراً.
- يأتي حمض $tRNA$ جديد (له شفرة متطابقة مناسبة للشفرة في الموقع A وحاملاً حمضه الأميني) ليرتبط في الموقع A .
- يفصل الحماضان الأمينيان في الموقع P ليرتبطا بالحمض الأميني في الموقع A . ثم يفصل حمض $tRNA$ في الموقع P إلى أرضية السيتوبلازم. وتتحرك الريبوسومة في الاتجاه $3'$ وتستوعب شفرة جديدة.
- وهكذا تتكرر هذه الخطوات حتى تصل الريبوسومة إلى إحدى شفرات الإيقاف التي سبقت الإشارة إليها، وعندئذ تفصل الريبوسومة عن حمض $mRNA$ وتفصل سلسلة الأحماض الأمينية التي تم تخليقها.
- ومن الجدير بالذكر أن الجزيء في الواحد من حمض $mRNA$ تجري ترجمته في الوقت نفسه بواسطة عدد من الريبوسومات التي ترتبط بالجزيء في شكل متتابع. وبمضم ذلك أيضاً أن نسخ الجزء المطلوب من جزيء DNA يتم عدة مرات لإنتاج عدد كبير من جزيئات $mRNA$ المتعائلة.
- وبلاحظ أن سلسلة عديد الببتيد (سلسلة الأحماض الأمينية) المتكونة تتخذ شكلاً ثلاثي الأبعاد معيناً، وقد نشأ روابط كيميائية بين أجزائها المختلفة. كما قد يتكون البروتين من عدد من سلاسل عديد الببتيد التي قد تتكون بينها روابط كيميائية.
- وتحتاج الخطوات المختلفة لتخليق سلاسل عديد الببتيد إلى الكثير من الإنزيمات والعوامل الكيميائية المختلفة التي لم تذكر هنا استعداداً للتبسيط.



الفصل الثاني

الكروموسومات وتوريث الصفات الوراثية خريطة العائلة

من ينسب التاريخ فكل القس النمساوي جريجور مندل (*Gregor Mendel* ١٨٢٢ - ١٨٨٤) في وضع قواعد توريث الصفات وانتقالها من جيل إلى جيل وذلك من خلال رسمته على نبات البازلاء *Pisum sativum*، ولكنه لم يربط توريث الصفات بالكروموسومات. ويرجع الفضل في الربط بين الكروموسومات وسوكها أثناء الانقسام الخلوي من ناحية وتوريث الصفات من ناحية أخرى إلى ما قال به العالم *Sutton* في عام ١٩٠٣ وينسب الفضل إلى العالم الدانمركي جوهانسن *Johannsen* في إدخال للفظ *Gene* في عام ١٩٠٩ والتي منها اشتق بعد ذلك كلمة *genetics* بمعنى علم الوراثة ويعتبر العالم *E.B. Wilson* من جامعة كولومبيا هو رائد علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* وكان قد قدم اكتشاف العلاقة بين الكروموسومات والوراثة.

الكروموسومات والوراثة :

كما ذكرنا من قبل فإن الكروموسومات توجد في أزواج، حيث يتشابه كروموسوما كل زوج معا. وعلى ذلك فإن جين أية صفة يوجد عادة بصورة مزدوجة. وتكوّن الخلايا التناسلية (الحيوانات المنوية والبويضات) تنقسم الخلايا المنتجة لها انقسامًا يعرف بأنه اختزائي *meiosis*. ذلك أن الخلايا الناتجة (التناسلية) تحتوي فقط على نصف عدد الكروموسومات أي المجموعة النصفية *haploid set* من الكروموسومات، وبذا ينمزل جيني كل صفة أحدهما عن الآخر.

وعند التزاوج يحدث الإخصاب *Fertilization* حيث يندمج الحيوان المنوي مع البويضة ويشمل ذلك نجس كروموسومات الحيوان المنوي مع كروموسومات البويضة. وبذا فإن التزيج *Zygote* الناتج يحتوي على العدد الكامل من الكروموسومات *diploid set*. وبالتالي يصبح للصفة الواحدة - مرة أخرى - مجموعتان من الجينات مسئولتان عنها ومن ذلك يتضح لنا دور الأب والأم في توريث الصفات الموروثة على الكروموسومات

توريث الشق (الجنس) :

يحمل الذكور في خلاياهم الجنسية كروموسوم الجنس X . وفي الانقسام الاختزالي الذي يحدث في الخصيات لتكوين الحيوانات المنوية يذهب الكروموسوم X في بعض الحيوانات المنوية ويذهب الكروموسوم Y في البعض الآخر. أما الخلايا الجنسية للإناث فهي تحمل كروموسوم الجنس X . وينبغي للانقسام الاختزالي إلى بويضة حاملة للكروموسوم X . فإذا أنخصبت البويضة بحيوان منوي يحمل الكروموسوم Y نتج ذكر. وإذا أنخصبت بحيوان منوي يحمل الكروموسوم X نتجت أنثى (شكل ٣٣ منون).

الصفات السائدة والصفات المتنحية :

تتعبّر بعض الصفات الوراثية بأن جيناتها على طائرين. أحدهما سائد *dominant* والآخر متنح *recessive*. ويكفي وجود الجين السائد على أحد الكروموسومين المتشابهين لكي تظهر الصفة على الفرد. أما ظهور الصفة البديلة فيلزمه وجود الجين المتنحي على كل من الكروموسومين المتشابهين. ويوصف الشخص الحامل لجينين متنحيين للصفة بأنه متنح *pure or homozygous*. بينما يوصف الشخص الحامل لجينين مختلفين للصفة بأنه هجين *hybrid or heterozygous*.

جينات الكروموسومات الجسمية، وجينات الكروموسومات الجنسية:

إذا وقع جين الصفة على أي من الـ ٢٢ كروموسوم جسمي توصف الصفة بأنها *Autosomal character*. وإذا وقع جين الصفة على الكروموسوم X أو الكروموسوم Y توصف الصفة بأنها مرتبطة بالجنس *Sex-linked character*.

أمثلة لتوريث الصفات :

يوضح (شكل ٣٤) جين سائد يقع على أحد كروموسومي زوج من الكروموسومات الجسمية لأحد الأبوين، ويوضح الصف الثاني في الرسم توزيع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين، ويوضح الصف الثالث للرسم الاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت في كل حالة والذي ستكون منه خلايا الأبناء. ويوضح الرسم أن نصف عدد النسل ستظهر على كل منهم الصفة حيث يحمل كل فرد منتج جين واحد سائد. ويوضح الجدول الآتي عدداً من الأمراض السائدة التي تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.

Autosomal Dominant Diseases

Disease	Frequency/ 1000 births
Dominant osteogenesis	1
Familial hypercholesterolemia	2
Adult polycystic kidney disease	1.0
Multiple exostoses	0.5
Huntington disease	0.5
Neurofibromatosis	0.4
Marfan's dysmorphia	0.3
Congenital phenylketonuria	0.2
Polyps of colon	0.1
Dominant blindness	0.1
Dominant congenital deafness	0.1
Others	1.9
Total	10 / 1000

(شكل ٣٤)

نفس المخطط يوضح آلية توريث جين سائد لصفة مرضية
برمز الجين هنا بالخط الأسود على الكروموسوم

ويوضح الشكل (٣٥) جيناً متنحياً يقع على أحد كروموسومي زوج من الكروموسومات الجسمية لكل من الأبوين. ويوضح الصف الثاني بالرسم توزيع الكروموسومات على الخلايا التناسلية للأبوين. ويوضح الصف الثالث بالرسم للاحتمالات الأربعة لتجميع الخلايا التناسلية لتكوين الزيجوت في كل حالة. ويوضح الرسم أن نصف عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصفة مفردة، فهم حاملون للجين دون أن تظهر عليهم الصفة لأن الجين متنحٍ، بينما ربع عدد الأفراد الناتجين يحمل كل منهم الجين بصورة مزدوجة، وبذا تظهر عليهم الصفة. أما أفراد الربع الأخير فلا يحملون الجين. ويوضح الجدول الآتي عدداً من الأمراض المتنحية التي تقع جيناتها على كروموسومات جسمية.

Autosomal Recessive Diseases

Disease	Frequency/ 1000 births
Cystic fibrosis	0.5
Recessive mental retardation	0.5
Congenital deafness	0.2
Phenylketonuria	0.1
Spinal muscular atrophy	0.1
Recessive blindness	0.1
Adrenogenital syndrome	0.1
Mucopolysaccharidoses	0.1
Others	0.3
Total	2 / 1000



الشكل ٣٦ - أولاد معدلان جلد البزل
بصورة متقاربة لديهم طفلة مبهلة



الخصم (٣٧) شكل تخطيطي يوضح كيف تنتج هذه
مجموعة من تباين في صبغة البنية على الكروموسوم

ويوضح الشكل (٣٦) نموذجاً من هذه الحالات حيث أنجب أبوان طفلة مبهلة *albino* (تفتقر فيها الصبغيات اللونية من بشرة الجلد وقزحية العين)، ويدل هذا على أن كلا من الأبوين - وهذا ذو منقر سوى - يحمل جيناً مقرباً لصفة المهي. وأن جين المهي - وهو يقع على الكروموسوم رقم ١١ - من كل من الأب والأم تجمعان معاً في هذه الطفرة. ومن المجدد بالذكور أن الحالة ترجع إلى نقص إنزيم *Tyrosinase* الذي يقوم بتحويل الحمض الأميني *Tyrosine* إلى ميلانين. وهناك بعض المراجع تشير إلى وجود هذه الحالة عند نبي الله نوح *Nuh* عليه السلام حيث كان والده *Lamech and Beroos* أولاد عم.

الصفات المرتبطة بالجنس *Sex-linked Characters* :

توجد جينات بعض الصفات على الكروموسومات الجنسية X و Y. ومن أمثلة الجينات التي تقع على الكروموسوم X عامل الخصية *Testis-determining factor (TDF)*. ومنذ فإن هذا العامل ينفق من الأب إلى أولاده الذكور فقط كما يحمل الكروموسوم Y الجين *MY2Y* المسئول عن إنتاج *LEF* الخاص بأسطح الخلايا *cell surface antigen* أما الكروموسوم Y فهو يحمل جين مرض الضمور العضلي الشديد *Severe Sex-linked Muscular Dystrophy* المعروف باسم مرض دوشين *Duchene dystrophy* الذي يصاحبه ارتفاع مستوى إنزيم *Creatine kinase (CK)* حيث ينطلق عن العضلات المصابة.

خريطة العائلة *Family Pedigree* :

يلجأ الباحثون في مجال الوراثة إلى عمل رسم حاصر يطلق عليه اسم خريطة العائلة، تتبع توريث الصفات الوراثية. ويطلق على الشخص الذي يطلب الاستشارة الوراثية اسم *Consultant*. وفيما يلي إيضاح بالرموز المستخدمة في خرائط العائلة :

□ - ——— ذكر طبيعي

○ - ——— أنثى طبيعية

□—○ ——— الزواج

□—○ ——— زواج الأقارب

□—○ ——— أبوان أنجبا ابناً ثم ابنة



□—○ ——— توأم من زوجتين مختلفتين



□—○ ——— توأم من الزوجتين نفس



□—○ ——— شق الجنين غير معروف

□—○ ——— عدد الأفراد من كل شق (2: 3)



□—○ ——— الإشارة إلى فرد معين في الخريطة (///)

■ ——— ذكر الصفة ظاهرة عليه

● ——— أنثى الصفة ظاهرة عليها

□—○ ——— فرد ملط في جين على كروموسوم جسمى

□—○ ——— فرد يحمل جيناً متنحياً على الكروموسوم X

□—○ ——— فرد ميت

□—○ ——— مجهول أو ولد ميتاً وغير معروف الشق

□—○ ——— أنثى لها نسل من رجلين



□—○ ——— زواج بلا إنجاب

↖ السهم يشير إلى الشخص الأول الذي ظهرت فيه الصفة موضوع الدراسة *Proband*

(*Propositus* للذكر ، *Proposita* للأنثى)

□—○ ——— حدوث طلاق

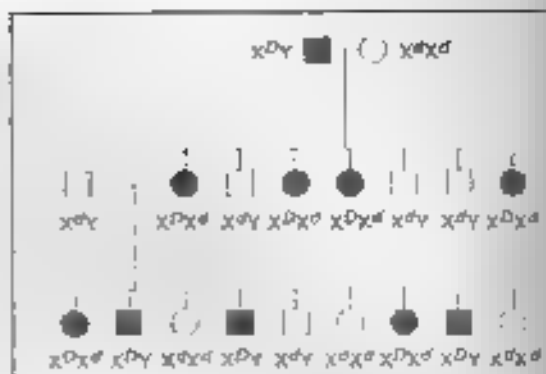
□—○ ——— حامل *Pregnant*

□—○ ——— توأم غير متأكد من أنهم من الزوجتين نفس

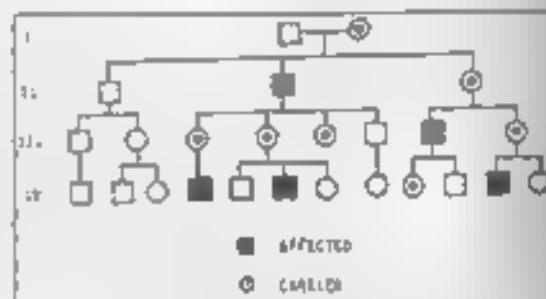
ويوضح شكل ٣٧ خريطة لصفة سائدة مرتبطة بالكروموسوم (X).
كما يوضح شكل ٣٨ خريطة لصفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم (X).
ويوضح شكل ٣٩ بعض ملامح وجه الإنسان التي تؤخذ في الاعتبار عند تشخيص بعض حالات الأمراض الوراثية.

وفيما يلي بعض الصفات الجسمانية غير السوية *Dysmorphic features* التي تستخدم في تشخيص بعض المشاكل الوراثية في الإنسان:

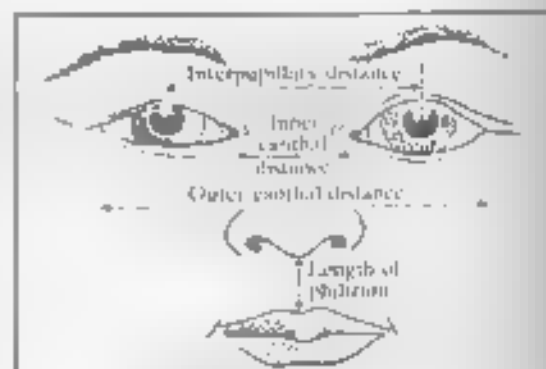
- ازدياد المسافة بين إنساني العينين *hypertelorism*.
- نقص المسافة بين إنساني العينين *hypotelorism*.
- طول المسافة بين الزاويتين الداخليتين للعينين *telecanthus* وتكون المسافة بين إنساني العينين لم تزيد.
- الحدود العليا لاتصال الأذن بالرأس تقع أسفل الخط الواصل بين إنساني العينين. وهو ما يوصف بأنه *low-set ears*.
- الزاوية الخارجية للعين تقع أعلى من الزاوية الداخلية لها. وهو ما يوصف باسم الميل أو الانحراف المغولي *Mongoloid slant*.
- الزاوية الداخلية للعين تقع أعلى من الزاوية الخارجية لها. وهو ما يوصف باسم الميل المضاد للانحراف المغولي *Antimongoloid slant*.
- وجود ثنية من الجلد فوق الزاوية الداخلية للعين *Epicanthic fold*.
- قصر طول المسافة بين السطح الأمامي والسطح الخلفي للجمجمة *Brachycephaly*.
- ازدياد طول المسافة بين السطح الأمامي والسطح الخلفي للجمجمة *Dolichcephaly*.
- انحناؤ الأصابع الخامس باليد إلى الداخل *Clinodactyly*.
- وجود ثفنن عرضي واحد في راحة اليد وهو ما يطلق عليه اسم *Simian crease* وتوجد هذه الحالة في بعض الأفراد المصابين بعرض داوون أو عرض إيتارد أو عرض ياتو (انظر الفصل السادس).



شكل ٣٧: خريطة أنساب لثلاثة أجيال لوضع نوريت جين مرضي سائد يقع على كروموسوم X. يرمز لكروموسوم X الذي يحمل جين المرضي الرئيسي بالـ XD والـ d للكروموسوم X الذي يحمل الجين الطبيعي. يتضح بالرمز XDY أن



شكل ٣٨: خريطة أنساب لأربعة أجيال لوضع نوريت، صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X.



شكل ٣٩: بعض ملامح وجه الإنسان التي تؤخذ في الاعتبار عند تشخيص بعض طرز الخلق الوراثية.

الفصل الثالث

الشذوذ الكروموسومي - الجينات - طفرات الجينات - طفرات صندوق التماثل - الجينات الكاذبة الأجزاء الوراثية المنقلة - إصلاح الدنا

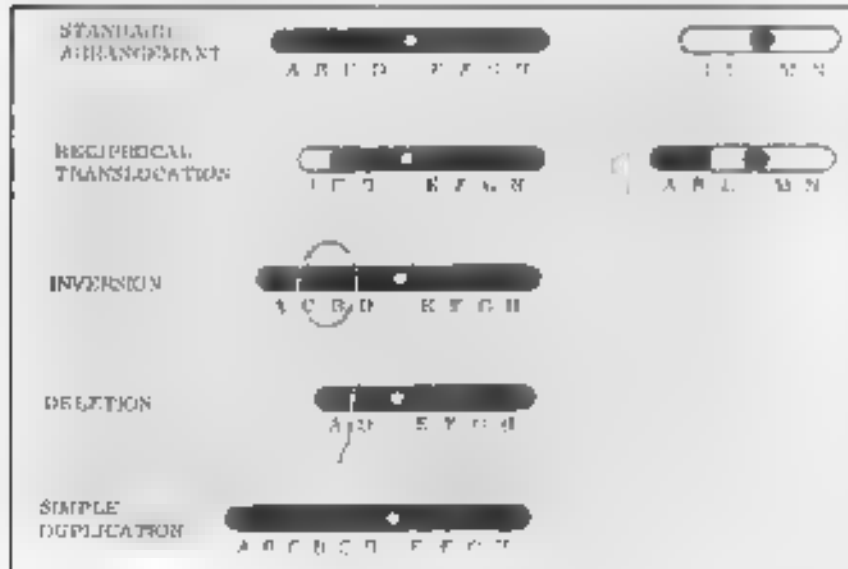
الشذوذ العددي للكروموسومات *Numerical Chromosome Aberrations*

يحدث أثناء الانقسام الاختزالي لتكوين الجاميطات أن يختل تصيب الخلايا الناتجة من الكروموسومات ليصبح أقل أو أكثر من نصف عدد الكروموسومات. وأغلب الحالات التي تصيب الجاميطات في الإنسان هي احتواء الجاميط على ٢٢ أو ٢٣ كروموسوماً وبهذا يختلف عدد الكروموسومات بعد الإخصاب لتكون زيجوت يحتوى على ٤٧ أو ٤٨ كروموسوماً. أي إما أن يحتوى على ثلاث نسخ من أحد الكروموسومات *Trisomy* وإما أن تحتوى خلاياه على نسخة واحدة من أحد الكروموسومات *Aneuploidy* على القريب وتنشأ هذه الحالة عند عدم كس الارتباط *non-disjunction* (أثناء التطور الالتهادي *meiosis* في الانقسام الاختزالي) بين الكروموسومين المتشابهين أو بين الكروماتيدين الأخوين. وبهذا يتجهان معاً إلى طفلة واحدة وتحرم الخلية الأخرى من هذا الكروموسوم أو الكروماتيد. وهنا يكون لدينا جنسيات تحتوي على ٢٤ كروموسوماً أو جاميطة تحتوي على ٢٣ كروموسوماً. وعند حدوث الإخصاب يتكون لدينا زيجوت يحتوى على ٤٧ كروموسوماً أو ٤٨ كروموسوماً كما سبق القول. وفي الحالاتين يؤدي ذلك إلى تكوين فرد يعاني من مشاكل متعددة بسبب اختلال "نصف" الكروموسومي له. كما سنرى في الفصل السادس. وأحياناً تنشأ حالة من التفرع القسيفاشي *mosaic* كأن تحتوى بعض خلايا الفرد على نصف الطبيعي من الكروموسومات (٤٦) ويحتوى البعض الآخر على عدد (٤٧) كروموسوماً وينتج ذلك عن شذوذ كروموسومي اعتري يحدث أثناء الانقسامات الخلوية المتتالية في المراحل الأولى لتكوين الجنين.

الشذوذ التركيبي للكروموسومات

Structural Chromosome Aberrations

تترتب المادة الوراثية في الكروموسوم وفق تسق معين يوصف بأنه طبيعي، ويضمن هذا الترتيب سلامة تعبير الجين عن نفسه. ولكن يحدث في بعض الأحيان أن يضطرب موقع جين أو أكثر مما يؤدي إلى مشكلة طبية تخضع لقواعد التوريث إذا ما أصاب هذا الاضطراب انجاسيطات. وموضح شكل (٤٠) تعادج من هذه الاضطرابات في مادة الكروموسومات وصفاً ما يلي:



(شكل ٤٠) رسم يوضح كثر من الشذوذ التركيبية للكروموسومات. الرسم العلوي الكروموسوم غير متغير في حالة سوية. من ذلك الانتقال متبادلاً - الانقلاب - البتر - التضاعف

(أ) النقل *Translocation* :

قد يكون ذلك على شكل نقل متبادل *reciprocal translocation* حيث يحدث كسر عند طرف كل من كروموسومين ويتم تبادل القطعيتين المتصلتين. وقد يكون النقل على صورة اتحاد مركزي *Centric Fusion* يوصف بأنه *Robertsonian* (نسبة إلى العالم *Robertson*)، ويتم ذلك بين كروموسومين طرفي السنترومير *acrocentric* حيث يحدث كسر في كل منهما قرب السنترومير ويتلاشى الجزآن الصغيران الناتجان لينتج يتحدم الجزآن اللذان يحملان السنترومير معا وبذا يحتوى الكروموسوم الناتج على سنتروميرين *Dicentric*، وقد يكون النقل بالإصلاح *insertional* حيث يحدث كسران في كروموسوم وكسر واحد في كروموسوم آخر ثم تنتقل القطعة المنفصلة من الكروموسوم الأول لتلتحم عند موقع الكسر في الكروموسوم الثاني.

(ب) البتر *Deletion* والكروموسوم الحلقى *Ring chromosome* :

في هذه الحالة يفقد الكروموسوم جزءا من مادته. وعادة يتلشى الجزء المتبقي مع مادام يفقد السنترومير *acentric fragment*. وإذا ما حدث بتر في ذراعى الكروموسوم توصف النهايات الجديدة بأنها لاصقة *sticky* ذلك أن الكروموسوم يلتف ويلتصق نهاياته معا ويوصف الكروموسوم بأنه حلقى *ring chromosome*.

(ج) التضاعف *Duplication* :

في هذه الحالة يحدث تضاعف لجزء من مادة الكروموسوم، ويرجع ذلك إلى ما يحدث خلال خطوطى الاتصال *Chiasmata* والعبور *Crossing over* اللتين تحدثان خلال الانقسام الاختزالي الذى تنتج منه الخلايا التناسلية. حيث يحدث عبور غير متكافئ بين الكروموسومين المتماثلين *unbalanced crossing over* يؤدي إلى زيادة في أحدهما ونقص في الآخر.

(د) الانقلاب *Inversion* :

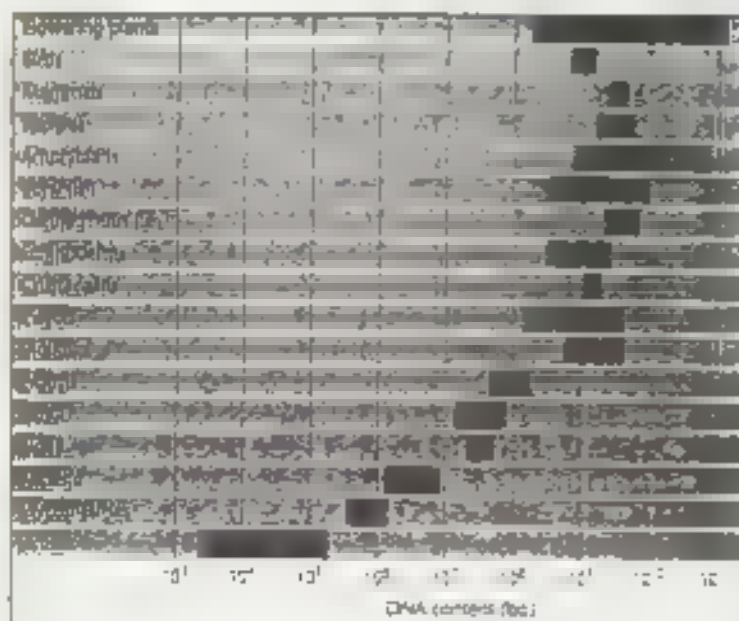
وفيه يحدث كسران في الكروموسوم وتنتف المنطقة الواقعة بين الكسرين - ١٨٠ ليعاد اتصالها بهما في الكروموسوم. وإذا كان الكسران على أحد جانبي الكروموسوم يوصف الانقلاب بأنه *Paracentric*. وإذا وقع السنترومير بين الكسرين يوصف الانقلاب بأنه *Pericentric*.

(هـ) الكروموسوم المتساوى *Isochromosome* :

هذا نمط غير سوى من الكروموسومات حدث فيه فشق أو بتر لأحد ذراعى الكروموسوم وتضاعف الذراع الآخر. وقد ينشأ هذا الطراز من طريق كسر السنترومير - أثناء الانقسام الخلوى - عرضيا بدلا من كسره في اتجاه طولى وبذا يحتوى كل كروموسوم ناتج عن شراع من كل من الكروماتيدتين بمعنى أن كل كروموسوم تتضاعف فيه نفس الجينات (لأنه يتكون من نفس الشراع من كل كروماتيد) وتتفصل جينات الذراع الآخر.

وهذاك انتقال بين المشغلين في علم الوراثة الخلوية *Cytogenetics* على استخدام رموز معينة للدلالة على الطرز المختلفة من الشذوذ الكروموسومى، والجدول الآتى يشمل هذه الرموز ودلالة كل منها:

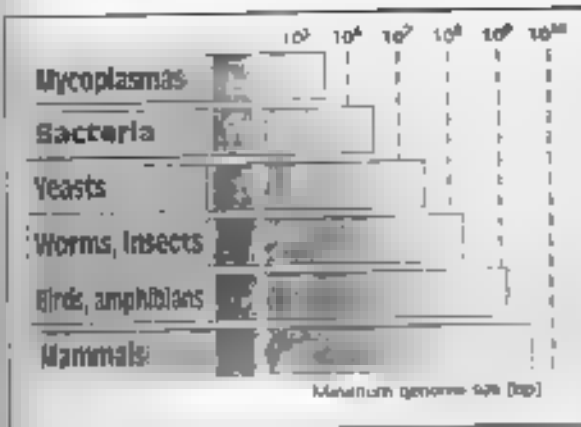
ترميز	دلالته
<i>p</i>	الذراع القصير للكروموسوم
<i>q</i>	الذراع الطويل للكروموسوم
<i>p- terminal</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم
<i>q- terminal</i>	طرف الذراع القصير للكروموسوم
<i>cen</i>	السنتروميير
<i>h</i>	هذه تجاتر أشكال الكروموسوم في الأفراد <i>heteromorphisms</i> (ويعتبر إلى تسبب ذلك بعد كين)
<i>del</i>	يش <i>deletion</i>
<i>dic</i>	ثنائي السنتروميير <i>dicentric</i>
<i>dup</i>	تضاعف <i>duplication</i>
<i>i</i>	كروموسوم متساوي <i>isochromosome</i>
<i>ins</i>	إيلاج <i>insertion</i>
<i>inv</i>	انقلاب <i>inversion</i>
<i>mat</i>	أُمى الأصل <i>maternal origin</i>
<i>pat</i>	أبوى الأصل <i>paternal origin</i>
<i>r</i>	كروموسوم حلقي <i>ring chromosome</i>
<i>t</i>	انتقال <i>translocation</i>
<i>m</i>	فسيفسائي البناء الكروموسومي <i>mosaicism</i>
نم	إذا ذكرت قبل رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أو نقص كروموسوم كامل
نح	إذا ذكرت بعد رقم الكروموسوم فإنها تعنى زيادة أو نقص جزء من الكروموسوم



(شكل ١٠) قيمة جينوم مجموعة تنموية لبعض مجموعات تطووقات

الجينوم *The Genome*

يُقصد بالجينوم تسلسل القواعد النيتروجينية في مجمل المادة الوراثية للكائن. وهناك ما يعرف باسم *C-value* وهي حجم نصف الجينوم *diploid genome* لكائن ما. وتبلغ هذه القيمة في أصغر الفيروسات $10^4 \times 35$ وتمثل النباتات الزهرية أكبر مجموعات الأحماض من حيث حجم الجينوم (أكثر من $10^9 bp$)، ومنى ذلك البرمائيات (أقل قليلاً من $10^9 bp$) ثم الأسماك انعطية ($10^9 bp$) ثم الأسماك الغضروفية. ومنى ذلك الثدييات والحشرات والرخسوات. وذلك منى أساس الحد الأقصى لقيمة $C=10^9$ في كل مجموعة (شكل ١١). ويوضح الجدول في مقدمة الكتاب جهود المبكرة للعطاء في الكشف عن جينوم عدد من كائنات منها الإنسان.



(شكل ٤٢)

أحد الأتني لحجم الجينوم في مجموعة من الكائنات

كما يوضح شكل ٤٢ تساعد الحد الأدنى لحجم الجينوم *minimum genome size* مع التصاعد التطوري لمجموعة من الكائنات الحية وتجدر الإشارة إلى أن هناك اختلافاً في حجم الجينوم بين الأفراد من النبتة: ويمكن ملاحظة انعكاس ذلك على اختلاف أطوال بعض الكروموسومات في مجموعة من الأفراد ويعرف ذلك باسم *Chromosomal heteromorphism* ويرجع ذلك إلى الأسباب الآتية:

١ - وجود مناطق *DNA* تكرارية لاتنسخ *non-transcribed* *repetitive DNA* متنوعة الأحجام في الأفراد خاضعة في الخراع الطويل للكروموسوم *Y* ويؤدي ذلك إلى اختلاف طول الكروموسوم *Y* بين الأفراد.

٢ - تنوع حجم الكروماتين المختلف *heterochromatin* في منطقة السنترومير.

٣ - تباين أحجام مناطق من *DNA* التي تعرف بالتجود *Satellites*. وقد سُجل ذلك معلها في التمييز بين الأفراد كما سنرى في الفصل الخامس.

٤ - وجود المناطق الهشة *fragile sites* التي يتجهز فيها حجم *DNA* بين الأفراد. وهذه هذه المناطق يسهل كسر الكروموسوم كما سنرى في الفصل السادس.

الجينات *The Genes* : (شكلان ملونان ٤٣، ٤٤)

الجين هو منطقة من الحمض النووي *DNA* لها موروثي محدد وهي تنسخ لينتج منها جزئ الحمض النووي *mRNA* الذي يقوم في النهاية بوظيفة معينة وذلك في الوقت الصحيح من حياة الكائن ونكان الصحيح من جسمه. ويحمل الجين عند أحد طرفيه جزءاً يعرف باسم منطقة المنظمة *regulatory region*، وهي تستقبل إشارة *signal* معينة ترد من أجزاء أخرى من الجينوم أو من البيئة بما يؤدي إلى تحفيز عملية النسخ. وعند بداية عملية النسخ يرتبط إنزيم *DNA polymerase* مع تتابعات الحمض النووي *DNA* عند جزء من المنطقة المنظمة تقع مجاورة للمنطقة التي ستنسخ. ويطلق على هذه المتتابعات اسم بروجين *promoter* أما الطرف الآخر للجين فهو يحمل إشارة إنهاء *termination signal* تنهي عملية النسخ. ويتطابق الوصف السابق على جينات الكائنات أوليات التكاثر *prokaryotes*. أما في الكائنات حقيقية التكاثر *Eukaryotes* فإن الجين يحتوي على أجزاء غامضة الوظيفة تعرف باسم الإنترونات *introns*. بينما تعرف الأجزاء الأخرى باسم الإكسونات *exons*. ويتم نسخ الإنترونات - كجزء من الجين - مع الإكسونات إلى الحمض النووي *m-RNA* ثم يتم قص الأجزاء من هذا الحمض التي كونتها الإنترونات. بهذه تلاحه *splicing* الأجزاء الأخرى من حمض *m-RNA* التي نسختها الإكسونات وذلك بالاستعانة بأنزيمات تعرف باسم *spliceosomes*. ومما سبق نذكر أن الجين يتكون من جزء منظم وإشارة إنهاء، وجزء ينسخ يحتوي على إنترونات وإكسونات. وتجدر الإشارة إلى أن عدد الإكسونات في الجين يساوي (عدد الإنترونات + ١) كما يلاحظ في الثدييات بصفة عامة كهر حجم الجين (يبلغ في المتوسط 16.6kb) بينما يقل طول حمض *m-RNA* الناتج عن الجين كثيراً عن ذلك (يبلغ في المتوسط 2.2kb). ويرجع هذا إلى كسر حجم الإنترونات وكثرتها في الثدييات كما يقع بين الجينات عامة فجوة متقنونة الأطوال من الحمض النووي *DNA* تعرف باسم *Intergenic regions* وهذه لا يجري نسخها وهي تعرف أيضاً باسم *Nontranscribed Spaces*. وفي البكتيريا يتفاوت حجم الجين من 0.5kb إلى 10.5kb في *Mycoplasma genitalium* إلى حوالي 9.5kb في *Saccharopolyspora erythraea* ويرجع هذا التفاوت الكبير في حجم الجينوم هذا إلى تفاوت في عدد الجينات ونسب إلى الإنترونات - وهي فائدة جداً في البكتيريا - ولا إلى المناطق البينية التي سبقت الإشارة إليها. ويبلغ أقل عدد من الجينات ممكن أن يتواجد في البكتيريا حوالي 300 جين.

يوضح البيان التالي أعداد الجينات في عدد من الكائنات:

١٠٠٠	<i>E. coli</i>	بكتيريا
٦٠٠٠	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	خميرة الخبز
١٣٥٠٠	<i>Caenorhabditis elegans</i>	دودة خيطية
٧٤٠٠٠	<i>Arabidopsis thaliana</i>	نبات
١٠٠,٠٠٠	<i>Homo sapiens</i>	الإنسان

وتجدر الإشارة إلى أن الجينات تتنوع وظائفها العامة. فعلى سبيل المثال هناك جينات مسؤولة عن إنتاج مركبات بنائية وأخرى مسؤولة عن تنظيم عمل جينات أخرى. ويطلق على الطرز الأول اسم جينات تركيبية *Structural genes* والثاني اسم جينات صممة *Regulatory genes*.

ويوضح شكل (٤٥) خريطة جينية للإنسان *Human gene map* موقع على الكروموسومات فيها عدد من الجينات الخاصة بحرية من الصفات الوراثية.

ويانحسب لمجموعات الدم انتشار إليها في خريطة الجينومات سائلة المذكر تجدر الإشارة إلى أن هذه المجموعات تعتمد على طبيعة الاختلافات على سطح خلايا الدم الحمراء. وهناك حوالي ٤٠٠ مجموعة من هذه الاختلافات. ويوضح الجدول الآتي بعض طرز مجموعات الدم في الإنسان.

Examples of human blood groups

Blood group	Chromosomal location
ABO	9q34
Rhesus	1p34-p16.2
Kell	?
Duffy	1p21-q23
Kidd	2
Lutheran	19
Lewis	19
PI	22q11
MNS	4q28-31

طفرات الجينات :

تمثل بعض الطفرات أحد أسباب الأمراض الوراثية. ويمتيز جزيء الحمض النووي DNA من ضمن أكثر الجزئيات البيولوجية حساسية للتأثيرات الخارجية والداخلية مما يجعله عرضة للتغيير على رغم أن انتقال الصفات الوراثية من جيل إلى جيل يتطلب خدات تركيب هذا الجزيء. ويتأثر تركيب جزيء DNA بالإشعاع المؤين *ionizing radiation* . والأشعة فوق البنفسجية *ultraviolet radiation* والطاقة الحرارية *thermal energy* وكذلك يتأثر بالتغير من أنواع الكيمائية منها منيفتج أصلا من داخل الخلية ذاتها خلال العمليات الحيوية. وتعرف الطفرات الحادثة في جزيء الحمض النووي باسم طفرات *mutations* ، وتعرف العوامل التي تسبب الطفرات باسم مُطَفِرَات *mutagens*. وحقول الجينات لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي إذ إنها تكون على المستوى جزيئي ، وهناك وسائل معملية أخرى للكشف عنها. وكثيرا ما يفتق عن الجين الأصلي غير الناقص وصف *wild-type* أي



Some of the more important assignments to the human gene map

AHL	1	Onc gene; Abelson origin of murine leukemia virus	BCP	9	Black cone pigment
			BCCL	22	Bonaparte chromosomal region
ABO	9	ABO blood group	BRM	15	Brachyury
ACD1	9	Acidic, soluble	BRD	2	Breast cancer
ACPI	2	Acid phosphatase-1	BRS	11	Breast cancer
ADA	20	Adenosine deaminase	Ca	10	Calcium
ADK	11	Adenosine kinase	CAK	1	Cancer
APP	4	Alpha-fetoprotein	CAZ11	6	Cancer
APH	2	Arylsulfatase hydrolase	CAT	11	Catalase
AKI	4	Aldolase kinase-1 (soluble)	CF	21	Cystic fibrosis
ALB	4	Albumin	CE	7	Cystic fibrosis
ALU	7	Adenosine deaminase	CUM	10	Cystic fibrosis
APC1	11	Apoptosis protein A-1	CUR	3	Cystic fibrosis
APC2	2	Apoptosis protein B	COL1A1	17	Collagen type I, alpha-1 chain
APC3	19	Apoptosis protein C	COL1A2	7	Collagen type I, alpha-2 chain
APC4	19	Apoptosis protein D			
APC5	19	Apoptosis protein E	COL2A1	12	Collagen type II, alpha-1 chain
APC6	19	Apoptosis protein F	CP	3	Cystic fibrosis
APC7	19	Apoptosis protein G	CR	1	Cystic fibrosis
APC8	19	Apoptosis protein H	CYP1	26	Cytochrome P-450
APC9	19	Apoptosis protein I			

تاپم (شکل ۴۹)

RHO	9	Rhodopsin	TCR β	7	T cell receptor beta chain
RN55	1	5S RNA (mouse)	TGF	7	TGF- β transforming factor
RNR	13-15	Ribosomal RNA	TF	8	Transferrin
	21, 22		TFN	8	Transferrin receptor
RP	X	X-linked retinitis pigmentosa	TC	8	Thyroglobulin
SE	14	Serpin	TH	11	Thyroidal thyroxinase
SOD5	X	Mitochondrial cytochrome type II	TKI	17	Thymidine kinase, soluble
SPH1	8	Sphingomyelinase	TPP	12	Thiamine pyrophosphate
SOD1	11	Superoxide dismutase, soluble	TSL1	1	Thymic stromal lymphopoietin, beta
SOD2	8	Superoxide dismutase, mitochondrial			
SRC1	20	Oncogene SRC (Rous sarcoma)	UAPK	1	Uridine monophosphate kinase
SST	1	Somatostatin	UPS	11	Uroporphyrinogen-3 synthase
SVN	X	Syntenin	WAGR	11	Wilms tumor/retinoblastoma
TUG	X	Thyroid binding globulin	XG	X	X-linked group
TCHA	14	T-cell receptor alpha polypeptide	YG	Y	Y chromosome of Xq

تابع (شكل ٤٥)

Original DNA	CGATCGCAA
Messenger RNA	GCUAGCGUU
Codes for	Ala/ser/val
(a) Frameshift mutation	DNA \rightarrow CGGATCGCAA mRNA \rightarrow GCCUAGCGUU Now codes for Ala/STOP
(b) Substitution mutation	DNA \rightarrow AGATCGCAA mRNA \rightarrow UCUAGCGUU Now codes for ser/ser/val
(c) Senseless mutation	DNA \rightarrow CGGTCGCAA mRNA \rightarrow GCCAGCGUU Now codes for ala/ser/val

* = Mutation

(شكل ٤٦) خُزِّ التغيرات في الحمض النووي DNA وتضاعفها. السطر الأول يوضح القواعد النيوكليوتيدية بالحمض النووي - السطر الثاني يوضح حمض DNA الرسول الذي تم نسخه - السطر الثالث يوضح الأحماض الأمينية التي تم ترجمتها. ملاحظة: تم إضافة القاعدة النيوكليوتيدية G إلى الحمض النووي مما أدى إلى تغير ثلاثيات النيرات الكورالية ونشأت شفرة إيقاف UAG. عند حدوث استبدال للقاعدة النيوكليوتيدية C وبالتالي تغيرت الشفرة الأولى مما أدى إلى وضع الحمض الأميني ser بدلاً من الحمض الأميني ala. عند حدوث استبدال للقاعدة الثاقلية G ولكن الشفرة الأولى الجديدة بقيت على الحمض الأميني ser نفسه.

المجهن الطبيعي الذي لم يطرأ عليه تغيير. ومن الثابت أن المادة الوراثية لديها آليات لمعالجة التغيرات الحادثة بها لإعادةتها إلى حالتها السوية، إلا أن نجاح هذه الآليات لا يتحقق دائماً. وإذا حدثت الطفرة في خلية تناسلية فإنها تورث، وقد تسبب الطفرات في الخلايا الجنسية سرطاناً أو تعجل بحدوث الشيخوخة: وفيما يلي نماذج من هذه الطفرات:

الطفرات النقطية *Point Mutations*، (شكل ٤٦)
نولاً: استبدال قاعدة *Base Substitution*.

حيث يستبدل في الحمض النووي DNA للجين زوج من القواعد النيوكليوتيدية بآخر. ويحدث ذلك في نمطين.

(أ) استبدال انتقالي *Transition*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من نفس المجموعة الكيميائية، أي قاعدة من البيورينات *Purines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها، فمثلاً تستبدل A إلى G أو G إلى A - أو تستبدل قاعدة من البيريميديات *Pyrimidines* بقاعدة أخرى من المجموعة نفسها فمثلاً تستبدل C إلى T أو T إلى C.

(ب) استبدال مستعرض *Transversion*:

وفيه تستبدل قاعدة بقاعدة أخرى من المجموعة الكيميائية الأخرى، أي تستبدل قاعدة من البيورينات بقاعدة من البيريميديات فمثلاً C إلى A إلى G إلى T أو تستبدل قاعدة من البيريميديات بقاعدة من البيورينات، فمثلاً A إلى C إلى G إلى T. وفي جميع الحالات السابقة تستبدل القاعدة على الشريط الآخر لـ الحمض DNA لينتج الارتباط الصحيح بين شريطي الحمض النووي DNA.

وينتج عن الطفرات النقطية أحد التباينات الآتية:

1- استبدالات صامتة (لها الدلالة نفسها) *(Silent Substitution (Synonymous mutations)*:

وهي تغير الطفرة شفرة أحد الأحماض الأمينية إلى شفرة أخرى لنفس الحمض الأميني نفسه. مثال ذلك تغير الشفرة *AGG* إلى الشفرة *AGA* ويكلاهما للحمض الأميني أرجينين.

2- طفرات عكسية *(Reverse mutations)*:

وهذه تحدث على مرحلتين. وليس لها تأثير في عملية التسخين. وهي على طرانتين:

أ- طفرات عكسية مثلية *(Exact reverse mutations)*:

وفيها تحدث طفرة نقطية تغير من مدلول الشفرة الوراثية ثم تحدث طفرة أخرى في نفس موقع الطفرة الأولى تعكس فعل الطفرة الأولى وتعيد الشفرة إلى حالتها الطبيعية.



ب- طفرات عكسية مكافئة *(Equivalent reverse mutations)*:

وفيها تحدث طفرة نقطية تنتج شفرة تدل على حمض أميني مختلف ثم تحدث طفرة نقطية أخرى للشفرة الجديدة لتعطي شفرة تدل على الحمض الأميني الأصلي ولكنها شفرة مختلفة عن الأولى إذ إن معظم الأحماض الأمينية أكثر من شفرة. وفي حالات أخرى تحدث للشفرة الوراثية طفرة نقطية تنتج شفرة تدل على حمض أميني ذي خواص تختلف عن خواص الحمض الأميني الأول ثم تحدث طفرة أخرى للشفرة نفسها ينتج عنها شفرة تخالف الشفرة الأولى وتدل على حمض أميني يختلف عن الحمض الأميني الأول ولكن يشابهه في خواصه.



3- طفرات تغير الدلالة *(Missense mutations)*:

حيث تستبدل شفرة أحد الأحماض الأمينية بشفرة أخرى لحمض أميني آخر. وقد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مشابه في خواصه للحمض الأول، مثال ذلك طفرة الشفرة *AAA* للحمض الأميني ليسين إلى *AGA* للحمض الأميني أرجينين مما لا يغير كثيرا من خواص البروتين. وتوصف الطفرة بأنها طفرة «متشابهة» *(Synonymous)* وعنى العكس من ذلك قد تكون الشفرة الجديدة لحمض أميني مختلف في خواصه عن الحمض الأول. مثال ذلك طفرة الشفرة *UUU* للحمض الأميني «فينيل ألانين» (وهو *hydrophobic*) إلى الشفرة *UCU* للحمض الأميني «سيرين» (وهو *Polar*) مما يغير من خواص البروتين. وتوصف الطفرة بأنها طفرة «غير متشابهة» *(Nonsynonymous)*.

4- طفرات غير دالة *(Nonsense mutations)*:

وفيها تحول شفرة إيقاف *Stop Codon* محل شفرة أحد الأحماض الأمينية. مثال ذلك طفرة الشفرة *CAG* للحمض الأميني «جلوتامين» إلى شفرة الإيقاف *UAG*.

ثانياً: طفرات الإضافة أو الحذف *(Addition or deletion mutations)*:

وهذه تحدث لأزواج اندى أو كسي نيوكليوتيدات، وقد تحدث لتزوج دي نوكلبيوتيد واحد *(Single)* أو لعدد من أزواج الدي نوكلبيوتيدات *(Multiple)*.

وبما أن ترجمة حمض *m-RNA* الناتج تتم على أسس كل ثلاثة نوكليوتيدات متتالية فليس هذا الطراز من الطفرات يغير من جميع الشفرات التالية لواقع الطفرة حتى نهاية الجين. وسنأوصف الطفرة بأنها طفرة *Frameshift* (الزحزحة الشاملة، *mutation*)

ومن الجدير بالذكر أن طفرات الحمض النووي *DNA* لا تقتصر تداعياتها على ما يحدث منها في المناطق التي تنسخ إلى *m-RNA* أو تترجم إلى بروتين، بل إن حدوث طفرات في مناطق أخرى (مثل المنطق المنطقية والمنطق التي ترتبط بإشارات خلوية أو إنزيمات خلال عمليات النسخ وحذف الإنترونات والترجمة)، غالباً ما يحول أيضاً دون تنفيذها لوظائفها، أو يبطئ من أداؤها مما يؤثر بالسلب على الأنشطة الحيوية. وبصفة عامة يسبب وقوع تداعيات مثل هذه الطفرات لأنها تعتمد على اعتبارات متعددة.

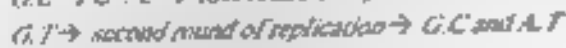
آليات حدوث الطفرات:

تحدث الطفرات الجينية وفقاً للآليات الثلاث الآتية:

أولاً: استبدال قاعدة *Base replacement*

يحدث ذلك بسبب ظهور نظائر للقاعدة النيتروجينية *base analogs*، ويتم ذلك في الظروف الآتية (أ) لتخذ كل قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع التي تتدخل في تركيب المادة الوراثية *DNA* نمطاً معيناً في ترتيب ذراتها والروابط بين الذرات. ويعرف هذا النمط باسم «الهيئة كيتو *Keto form*» وهي الهيئة الأكثر شيوعاً (شكل ملون ٤٧) إلا أن هذه الهيئة قد تتخذ هيئة أخرى تعرف باسم «الهيئة إينول *Enol form*». ويعرف الانتقال من هيئة إلى أخرى باسم «الانتقال التكراري *tautomeric shift*» كما يطلق على هذه النظائر اسم «التكريرات *tautomers*». والنقطة الهامة هنا أن الهيئة إينول لأية قاعدة من القواعد النيتروجينية الأربع لا تتزاوج مع قاعدة نيتروجينية أخرى وفق النظام الطبيعي. والسبب نفسه يحدث مع هيئة أخرى نادرة للقواعد النيتروجينية تعرف باسم «الهيئة إيمينو *Imino form*». ففي الشكل الملون (٤٨) نجد أن القاعدة النيتروجينية في أي من هيئاتها النادرة برسم بجانب الحرف الفال عليها (١-٩). وعلى ذلك يرتبط *C* بالأدينين، *T* يرتبط بالجوانين، *A* يرتبط بالسيوسين، *G* يرتبط بالثايمين.

وتؤدي هذه التغيرات في ازدواج القواعد إلى حدوث استبدال انتقالي *Transition* نتيجة دورات تضاعف الحمض النووي *DNA* حيث نجد مثلاً (شكل ٤٩ ملون) أن *A.T* تحل محل *G.C* (مع ملاحظة أن *G* سرعان ما تعود إلى الحالة *G*).



والخلاصة هي إنتاج شكل طافر من الحمض النووي *DNA* نتيجة تغير هيئة الجوانين لفترة محدودة أثناء تضاعف هذا الحمض وذلك وفقاً لتسلسل الأحداث الموضح.

وإذا حدث أثناء التضاعف (*A.T*) أن القاعدة الوافدة (الجوانين مثلاً) حدث لها انتقال إلى الطراز *enol* فإنها مسووف ترتبط مع الثايمين وسيترتب على ذلك في النهاية أن التضاعف سيمضي *G.C* وبذا يكون حدث استبدال انتقالي *transition* وفقاً لما يلي:

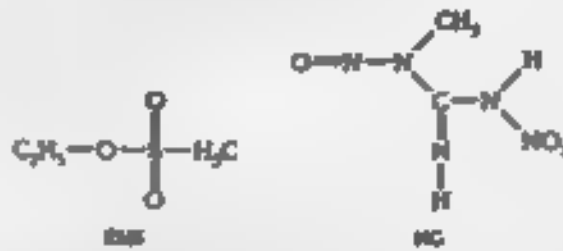


(ب) يحدث ظهور نظير للقاعدة النيتروجينية هنا عندما تتأين القاعدة تلقائياً *spontaneously ionized* فمثلاً المركب *5-bromouracil (5-BU)* هو نظير للثايمين ويحمل قوة بروج *bromine* في موقع ذرة الكربون رقم (٥) بدلاً من مجموعة *CH₃* الموجودة قسماً للثايمين. ويرتبط هذا المركب وهو على الهيئة *Keto* بالآدينين. أي إنه يحمل محل الثايمين في هذا العدد (شكل ملون ٥٠). إلا أن وجود ذرة البروم في هذا المركب يؤدي غالباً إلى تغيير توزيع الإلكترونات في حلقة التركيب مما ينتج عنه أحد صارين هما: أن تظهر الهيئة *enol* للمركب أو أن تظهر للمركب هيئة متافنية *tautomer*. وفي الحالة الأخيرة فإن المركب يزاوج القاعدة النيتروجينية *deoxyribose* (شكل ملون ٥١-ب). وتكون النتيجة - مع توالي تضاعف المادة الوراثية - حدوث استبدال انتقالي *G.T → A.T or A.T → G.C transition*.

ويسمى (2-aminopurine (2-AP مثالا آخر فوكيب ملقر وهو يدخل فى تركيب الحمض النووى DNA. أزواج القامدين بدلا من الأثنين (شكل ملون ٥١). وبذلك فهو يعتبر نظيرا لـ adenine للأثنين. ولكن عند إضافة بروتون، لهذا الركب Protonated فإنه عند أزواج السيتوسين: ويوصف ذلك بأنه خطأ الأزواج mispairing (شكل ملون ٥١ ب). وعلى ذلك فإذا أزواج 2-AP مع الثيمين يحدث استبدال انتقال GC → AT عند حدوث تفاعل للحمض النووى DNA. وإذا ما أزواج 2-AP مع السيتوسين فإن الاستبدال الانتقال AT → GC يحدث.

تغيير القاعدة Base alteration

هناك بعض المركبات الكيميائية التى تسبب طفرات ليس بسبب بطولها ضمن بناء الحمض النووى DNA، ولكن بسبب قدرتها على تغيير التركيب الكيميائى للقواعد النيتروجينية. ومن هذه المركبات عوامل القواعد Alkylating agents مثل Ethyl methane sulfonate (EMS) & nitrosoguanidine (MG) (شكل ٥٢).



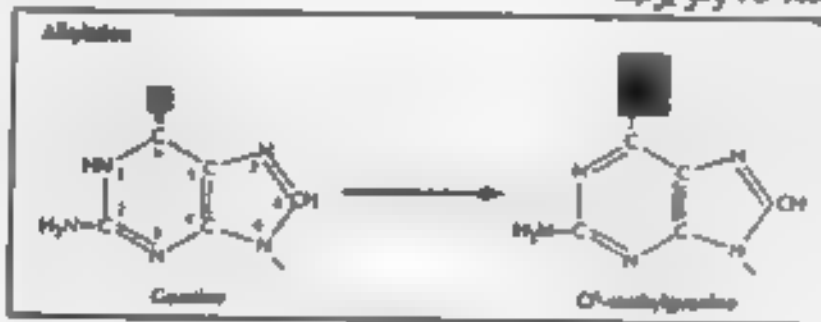
(شكل ٥٢)
التركيب الكيميائى لمركبين يبدان الطفرات
Ethyl methane sulfonate, EMS
Nitrosoguanidine, MG
وبما من عوامل الأخطاء ببناء القواعد

وتسبب هذه المركبات مجموعة مثيل أو مجموعة إيثيل إلى القاعدة النيتروجينية.

ويوضح (الشكل الملون رقم ٥٣) إضافة مجموعة الإيثيل ethylation إلى ذرة الأوكسجين رقم ٤ فى كل من الجوانين والكامدين مما يجعل الجوانين يرتبط مع القامدين ويجعل القامدين يرتبط مع الجوانين، وهى الحالة التى يمثل ذلك أزواجاً خطأ mispairing وفى حالة تغيير قاعدة الجوانين فإن تفاعل الحمض النووى سيؤدى إلى حدوث استبدال انتقال GC → AT. كما يوضح الشكل ٥٤ إضافة مجموعة مثيل إلى الجوانين لمنتج O-Methylguanine، وهو يرتبط مع القامدين بدلا من السيتوسين.

مثالاً: عطب القواعد Base damage

يسبب عدد كبير من المواد المطفرة عطب القواعد النيتروجينية فى موقع معين من الحمض النووى DNA مما يحول دون قيام إنزيم DNA-Polymerase بنوره، وبالتالى لا يحدث تفاعل للحمض النووى.



(شكل ٥٤) أخطاء الجوانين

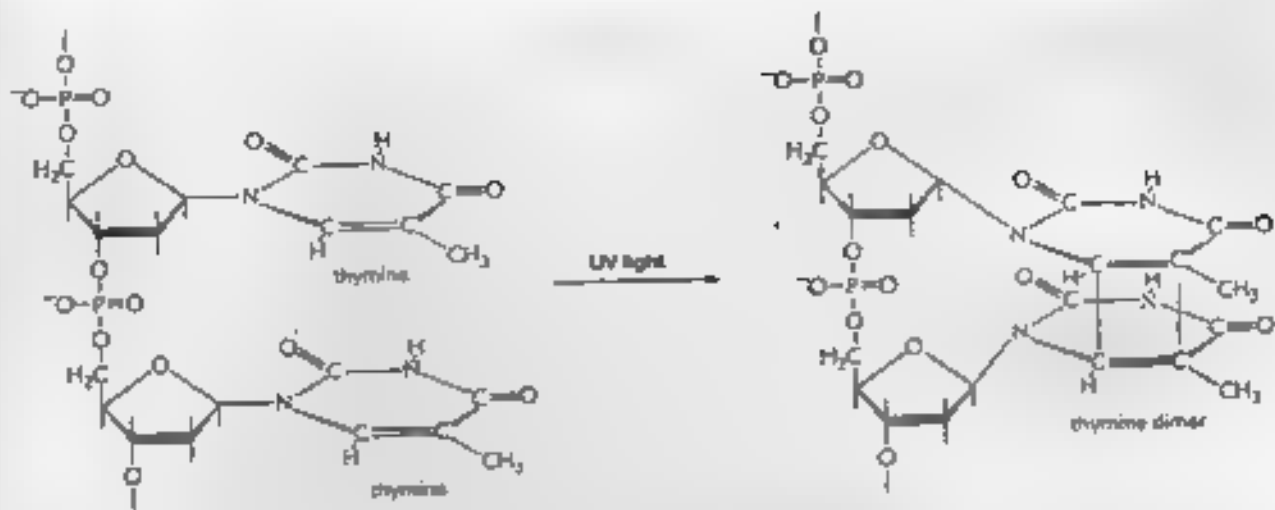
وهناك آلية خاصة تمكن هذا الإنزيم من معارسة دوره فى المنطقة الواقعة بعد موقع العطب، وتعرف هذه الآلية باسم SOS bypass (sensitivity) فى إشارة إلى دورها فى إنتقاذ الخلية. ولكن موقع العطب سيشكل طفرة. وفى النهاية فالأمر بشكل موقفا أشبه بالمقايسة بين استمرار الخلية فى الحياة فى مقابل واقع وجود طفرة. ومن العوامل المسببة لعطب القواعد الأشعة فوق البنفسجية (UV) التى ينتج عنها طرازان من العطب على نفس شريط الحمض النووى DNA هما:

a- Cyclobutane pyrimidine photoproducts by acting on the 5,6 double bond

(شكل ملون ٥٥ أ، شكل ملون ٥٦، ٥٧ ملون)

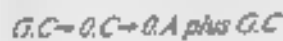
b- 6-4 photoproduct of two adjacent pyrimidines

(شكل ملون ٥٥ ب)

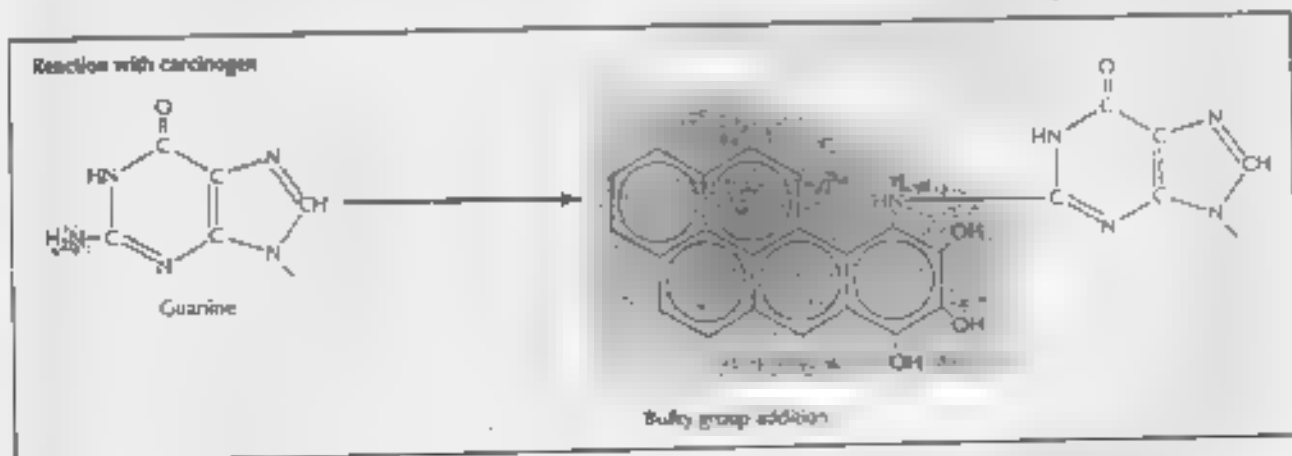


(شكل ٥٦) تتكون خلية الشمس فوق البنفسجية في بناء *dimer* في جزئ السكر النووي *DNA*

كذلك فإن الإفراز القشري أفلاتوكسين *B* (*Aflatoxin B*) يرتبط بالجوانين عند ذرة النيتروجين في الموقع رقم ٢ (شكل ٥٨ ملون) ويؤدي ذلك إلى انفصال الجوانين عن جزئ السكر الواقع عند جانب جزئ الحمض النووي *DNA*. ويوصف هذا الموقع الخالي من الجوانين بأنه *Apurinic Site* (شكل ٥٩ ملون) حيث إن الجوانين ينتمي إلى البورينات. وفي هذه الحالة يعمل نظام *QDS* على وضع الأدينين أمام الموقع الخالي عند تصاعف الحمض النووي *DNA*. فإذا رمزنا للموقع الخالي بالرقم ٥) فإن استبدال مستعرض *Transversion* يحدث وفقاً إلى:



ومن الجدير بالذكر أن الآلية السابقة لفقد البورين *Depurination* يمكن أن تحدث تلقائياً. ومن الآليات التي تحدث تلقائياً أيضاً نزع مجموعة الأمين *Deamination*. وإذا حدث ذلك للستوسين *Cytosine* ينتج لدينا يوراسيل *Uracil* وإذا حدث للأدينين *Adenine* نتج هيبوزانسين *Hypoxanthine* (شكل ٦٠ ملون). كذلك قد يتعرض الحمض النووي *DNA* للمركبات الكيميائية المسرطنة فيقتاثل معها. ويوضح شكل (٦١) ارتباط مادة مسرطنة (مثل *Benzo(a)pyrene*) مع قاعدة نيتروجينية (الجوانين).



(شكل ٦١) ارتباط نيتروجين مع المادة المسببة *Benzo(a)pyrene*

وفضلا على ذلك فإن عمليات التحول الغذائية البوئية *aerobic Metabolism* يمكن أن ينتج عنها مركبات نشطة تعرف باسم *Oxygen Species* وهي تؤكسد الحمض النووي وتسبب تلف *DNA Damage* ومن هذه المركبات:

Superoxide Radicals (O₂⁻)

Hydrogen Peroxide (H₂O₂)

Hydroxyl Radicals (OH⁻)

ويوضح الشكل الملون (٦٢) تأثير هذه المواد النشطة على بعض المكونات الداخلة في تركيب الحمض النووي *DNA*.

تمثيل الطرز المختلفة من الطفرات على تقايغات الحمض النووي *DNA*

يوضح (شكل ملون ٦٣) جدولاً يمثل الطرز المختلفة من الطفرات لجمعة بالإنجليزية تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف أسوة بالشفرة الوراثية التي تتكون من ثلاث قواعد نيتروجينية، والجملة هي:

THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE

كيات حدوث الطفرات:

طفرات التلقائية *Spontaneous Mutation*

هذه طفرات تحدث دون سبب معروف. فعلى سبيل المثال قد يصاب طفل بعرض وراثي لم يظهر من قبل في أفراد عائلته، ويمر ذلك إلى طفلة تلقائية حدثت في بويضة الأم أو الحيوان النوى للأب. ويختلف معدل حدوث الطفرات التلقائية باختلاف نجيئات. وقد نلاحظ أن الطفرة تشمع في منطقة معينة من الجين تعرف باسم المناطق الساخنة *Hot Spots*. وغالباً ما تتميز هذه المناطق باحتوائها على تكرارات لجموعة من القواعد النيتروجينية مثل *CCC* أو *CG* أو *TATATA*.

الطفرات المحدثة *Induced Mutations*

تحدث العديد من الطفرات في الحمض النووي *DNA* تحت تأثير مواد كيميائية معينة أو تحت تأثير الإشعاع.

(أ) المواد الكيميائية الطفرة:

قام العالم الشهير إيمز *Bruce Ames* - من جامعة كاليفورنيا - بوضع قوائم بمواد كيميائية يمكنها أن تحدث طفرات في الخلايا المختلفة، وتعرف التجارب في هذا الصدد باسم *Ames Test* ومن الكيمائيات الطفرة نذكر ما يلي:

- الملاتوكسين ب *Aflatoxin B*

وهو إفراز فطر *Aspergillus flavus* الذي ينمو على بعض الأنظمة خاصة البندق والفول السوداني.

- بعض أصباغ الشعر مثل:

2-Amino 3-nitrophenol

2,4-diaminonitrobenzene

2,5-diaminonitrobenzene

2,4-diaminonitrobenzene

p-phenylene diamine

- بعض مضادات الأفضية مثل *Furylfuramide*

- بعض المواد الكيميائية الموجودة في مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب ونخلف السجائر مثل *Nitrosamines*

- مركب *Proflavine* الموجود في بعض النقاير المستخدمة في الطب البيطري كمضادات *Antiseptic*.

— مركب *Sodium nitrite* المستخدم في تدخين اللحوم *Smoked meats*.

— مركب *Tris (2,3-dibromopropyl phosphite)* المستخدم كمعطل لاشتعال *Flame Retardant* ملابس نوم الأطفال *Children's*.

Sleepwear.

(ب) الطفرات والإشعاع المؤين *Mutations and ionizing radiation*

إذا ما تعرضت أجسام الكائنات الحية إلى الإشعاع عالي الطاقة فإن هذا الإشعاع يزيل إلكترونات من ذرات المركبات الكيميائية بالأنسجة فيحولها إلى أيونات موجبة، وترتبط الإلكترونات التي حررت بذرات أخرى فتتحول بذلك إلى أيونات سالبة. ويوجد الإشعاع عالي الطاقة *High energy Radiation* على صورتين هما:

— إشعاع كهرومغناطيسي *Electromagnetic radiation*: وذلك مثل أشعة جاما *Gamma*. وهي قادرة على الإضرار بالأنسجة الجسم. وكلما قصر طول موجتها إزدادت قدرتها على اختراق الخلايا الحية. وهي تسبب عدم استقرار *Excitation* للذرات في المركبات الكيميائية بالخلاية وتأينها. ومن أمثلة المواد المولدة لأشعة جاما النظير المشع *Radium* لكل من البلوتونيوم *Plutonium* والسييزيوم *Cesium*.

— إشعاع الجزيئات *Particulate radiation*: وهو إشعاع ناتج عن جزيئات معينة بالذرة، ومن أمثلتها:

● جزيئات ألفا *Alpha particles*:

وهي تتكون من (2 بروتون + 2 نيوترون) وهي بذلك موجبة الشحنة، وهي ذات فترة اختراق ضعيفة جدا حيث إن الشحنات السالبة بالمادة تبطن من انتشارها وتغير مسارها وذلك فهي شديدة التأثير الوراثي. ومن أمثلة المواد المولدة لجزيئات ألفا هضمرا اليورانيوم والرانسيوم.

● جزيئات بيتا *Beta particles*:

وهي إلكترونات، وبما لهذه الجزيئات سالبة الشحنة ذات فترة اختراق ضعيفة وإن كانت أكثر من جزيئات ألفا قدرة على الاختراق بسبب صغر حجمها. ومن أمثلة المواد المولدة لجزيئات بيتا التريتيوم (*Tritium/H*)، وكربون 14، سترونشيوم 90 *(Strontium 90)*.

● النيوترونات *Neutrons*:

وهي متعادلة الشحنة، وبما فهي ذات قدرة عظيمة على اختراق المادة الحية وتسبب عدم استقرار لذراتها. ويقاس الإشعاع بوحدة يطلق عليها اسم *millirem*.



تشوهات وأمراض وراثية تنتج عن طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله

هناك آليات أخرى تسبب تغييراً في عمل الجين أو حدوث طفرات فيه: وترجع هذه الآليات إلى طبيعة بناء الجينوم وآليات عمله. وفيما يلي أمثلة من هذه الآليات.

١ - حدوث طفرة في صندوق التماثل *Mutation in the homeobox*

هناك تنابعات في الجينوم حافظت تقريباً على تكوينها عبر التطور الأحيائي. وتوجد هذه التنابعات في مجاميع *homeobox* يتكون كل منها من عدد من الجينات. وعلى ذلك فإن هذه التنابعات تنتج سلاسل من الأحماض الأمينية متشابهة إلى حد ما في الكائنات المختلفة. ويطلق على هذه التنابعات في الجينوم اسم (صناديق التماثل *Homeoboxes*) كما يطلق على البروتينات الناتجة عنها اسم (نطاقات التماثل *Homeodomain*). وهذه البروتينات هي في الواقع عوامل نسخ *transcriptional factors* للمادة الوراثية DNA، وترتبط بجزيء DNA في مواقع معينة منه وفق آليات خاصة. بما يؤثر على عملية نسخ وبالتالي يؤثر على ظهور صفة معينة.

ويرجع الفضل في إظهار الدور الوظيفي لهذه البروتينات إلى تجارب العالم النمساوي *W.J. Gehring* على حشرة الدروسوفلا ونشرت في مجلة *Science* في عام ١٩٩٥.

وفي الواقع فإن صناديق التماثل تلعب دوراً هاماً في مرحلة التكوين الجنيني. حيث يرجع إليها ضبط تكوين أجزاء الجسم المختلفة كل في موقعه السليم، وحدث طفرات في صناديق التماثل هذه قد يؤدي إلى اختلاف تكوين جسمي معين أو تكرار ظهور تكوين جسمي في موقع آخر غير سليم وغير مألوف *ectopic*. وقد فسرت دراسة هذه الأجزاء من الجينوم كثيراً من الألفاظ التي استعصت على الحل فبعض التكوين البدني وتشوّهاته. وقد شبه بعض العلماء الكشف عن دور هذه التكوينات في الجينوم بحجر رشيد الذي فك طلاسم اللغة الهيروغليفية.

وهناك طراز من سرطان الدم *leukemia* في الإنسان يرجع إلى طفرة في صندوق التماثل تسبب اضطراباً في عملية تكوين خلايا الدم البيضاء والتكاثر اقتساماً للخلايا الكونّة لها. وينتهي الأمر بحدوث السرطان.

وهناك حالة مرضية تعرف باسم (عرض داهجوج *Digorge Syndrome*)، الذي يصيب الإنسان ويرجع سببه إلى طفرة في صندوق التماثل تشبه تلك التي تحدث في حشرة الدروسوفلا وتسبب ظهور رجلين على الرأس في موقع قرني الاستشعار. وتسبب هذه الحالة في الإنسان عدم تكوين الغدة التيموسية أو الغدة جار برقية. فضلاً عن تشوهات في التكوين الجنيني للأذن والأنف والفم والحنك وكلها مواقع نظيره للتشوهات الناتجة في حشرة الدروسوفلا من ناحية آلية التكوين الجنيني.

كما تسبب إحدى الطفرات في صندوق التماثل حدوث التصاق بين أصابع اليدين والقدمين وزيادة مددها *sympodactyly*.

وتوضح التجارب التالية ما سبق أن ذكرته من الثبات التقريبي لتكوين صناديق التماثل عبر التاريخ التطوري للكائنات الحية.

(أ) إذا نقل الجين من صندوق التماثل من القار المتأخر للجين من صندوق التماثل السبب لظهور رجلين محل قرني الاستشعار في حشرة الدروسوفلا - الذي سبق الإشارة إليه - إلى بويضة مخضبة لحشرة الدروسوفلا، فإن الحشرة الناتجة سيظهر بها رجلان محل قرني الاستشعار كما لو كنا نقلنا إلى بويضة المخضبة جيناً من صندوق التماثل الحشري.

(ب) إذا نقل الجين من صندوق التماثل البشري الذي يسبب تشوه منطقة الرأس إلى بويضة قار مخضبة، فإن القار الناتج ستظهر عليه التشوهات في منطقة الرأس.

٢ - الجينات الكاذبة *The Pseudogenes*

تشبه تنابعات القواعد في هذه الجينات تلك الموجودة في الجينات السوية. ولكن الجينات الكاذبة قد يتم نسخها *transcribed* ولكن لا تجري ترجمة لها *not translated* ولا ينتج عنها مركبات بروتينية. وتشيع الجينات الكاذبة بكثرة في الجينوم.

وإذا ما وجد كروموسومين متشابهين - أحدهما يحمل الجين النموي والآخر يحمل أنجين الكاذب، فإن عملية العبور *crossing over* (التي تحدث بين الكروموسومين المتشابهين أثناء الانقسام الاختزالي الذي تنتج عنه الخلايا التناسلية) ستؤدي إلى أن يحمل كل من الكروموسومين الناتجين عن العبور على جزء من الجين الكاذب، مما يؤدي إلى عدم التعبير عن هذا الجين وبالتالي نقص في البروتين الذي من المفترض أن ينتجه هذا الجين. ومن هنا تتسبب الجينات الكاذبة في حدوث نقص. وغير مثال لذلك هو نشأة مرض جوتشر *Goucher's disease* نتيجة نقص إنزيم *B-glucosidase* مما يتسبب عنه تراكم مركبات *glucocerebrosides* داخل الليزوسومات في الخلايا.

٢- الأجزاء الوراثية المتنقلة *The Transposable Elements*

كانت باحثة علم الوراثة الأمريكية باربرا مكنتوك *Barbara McClintock* هي أول من أشار إلى إمكانية الانتقال التلقائي لأجزاء من المادة الوراثية من مكان إلى آخر داخل المادة الوراثية. وكان ذلك في نهاية الأربعينات من القرن العشرين من خلال دراستها في معامل *Cold Spring Harbor* في نيويورك على نبات الذرة. إلا أن علماء الوراثة في ذلك الحين لم يستطيعوا فهم دراستها أو إعطاءها ما تستحقه من اهتمام.

ولكن مع مرور السنوات وتوالي الدراسات في علم الوراثة تحققت مصداقية ما قالت به مكنتوك. وأهميته القصوى. وقد رده الاعتبار لهذه العالمة الفذة في عام ١٩٨٣ عندما منحت منقبة جائزة نوبل تقديراً لأبحاثها العنيفة ورؤيتها التي سبقها عصرها.

ومن انهم أن نذكر هنا أن دخول مادة وراثية متنقلة *Transposon* إلى موقع جديد في المادة الوراثية يحمل احتمال أن تسبق هذه المادة في وسط تتابع جين معين مما يؤدي إلى اضطراب هذا الجين وفقد وظيفته. وقد قدر أن كل ٥٠٠ طفرة في الإنسان تنشأ واحدة منها عن طريق الوحدات الوراثية المتنقلة. وينشأ عن ذلك أمراض وراثية منها الهيموفيليا على سبيل المثال.

آليات إصلاح الحمض النووي *DNA*:

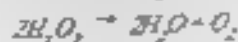
يمكن تصنيف هذه الآليات كما يلي:

١- منع الخطأ *Prevention of errors*:

تقوم الخلايا بالتدخل من بعض المركبات التي تؤثر بالسلب على الحمض النووي عن طريق تفاعلات إنزيمية وذلك قبل أن تتفاعل هذه المركبات مع الحمض النووي وعلى سبيل المثال فإن بعض تفاعلات التحولات الغذائية بالجسم ينتج عنها ما يسمى الشوارد الحرة *Free radicals* التي هي عبارة عن ذرات أو جزيئات تحوي مداراتها إلكترونات واحدة *Singly unpaired electron* وهي بذلك تكون ذرات أو جزيئات غير مستقرة *Unstable* ذات نشاط تفاعلي كبير *Extremely reactive*. ومن أمثلة الشوارد الحرة (السيور أوكسيد) *Superoxide anion (O₂⁻)* وبمقوم إنزيم *Superoxide dismutase (SOD)* يحور فمات في حماية الخلية من هذا الشارد الحر بتحويله إلى فوق أكسيد الهيدروجين.



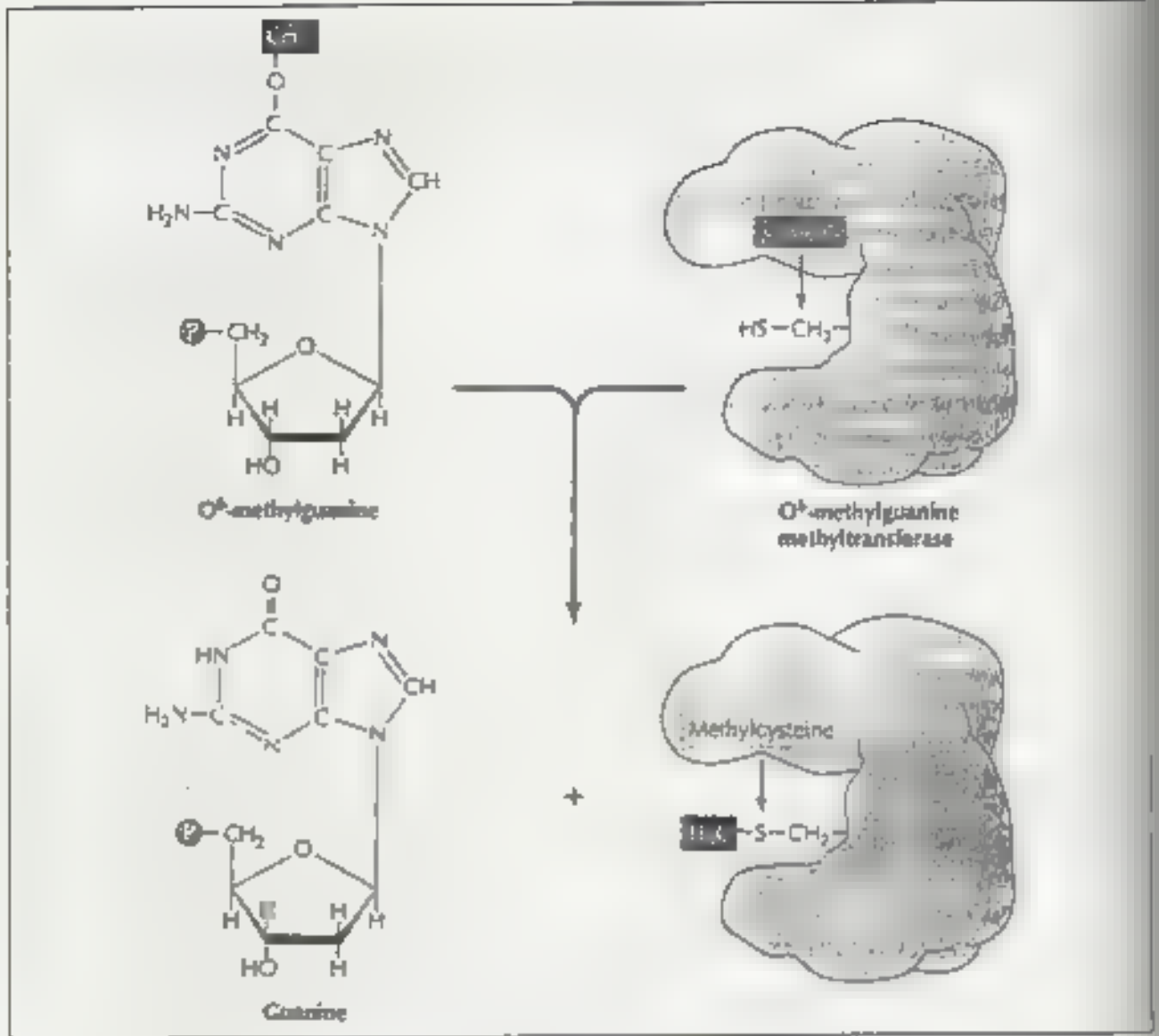
وبشكل H_2O_2 ضرا للخلية، إلا أن إنزيم *Catalase* يحول على حماية الخلية من أخطاره وفقاً للمعادلة:



وتجدر الإشارة إلى أن هناك مواد تخلص الجسم من الشوارد الحرة ويطلق عليها اسم (مقاربات الأكسدة) *Antioxidants* ومن أمثلتها فيتامين E وفيتامين C وبيتا كاروتين *Beta-Carotene* والجلوتاثيون *glutathione*.

٢- الأرقئاد المباشر للخلل *Direct reversal of damage*:

يحدث ذلك في حالات محدودة. ومثال ذلك ما يحدث عندما يتكون *Photodimers* في الحمض النووي *DNA* في البكتريا أو حقيقيات النواة الدنيا (وليس في الإنسان) عندما يعمل إنزيم *Photolyase* في وجود أطوال موجات معينة في الضوء الأبيض (المرئي) على استعادة الوضع الطبيعي للقواعد النيتروجينية (شكل ملون ٦٤).



(شكل ٦٥)

أحد آليات إصلاح الحمض النووي. إنزيم *O*⁶-methylguanine methyltransferase ينزع مجموعة الميثيل من مركب *O*⁶-methylguanine ويرتبطها بجزيء Cysteine عند الموقع النشط للإنزيم.

٢- إزالة الألكلة عن طريق إنزيمات *Alkyltransferase* (شكل ملون ٦٦)

تعمل هذه الإنزيمات على إزالة مجموعات *alkyl* التي أضيققت إلى القاعدة النيتروجينية. ويوضح شكل ٦٥ قيام إنزيم *O*⁶-methylguanine methyltransferase بنزع مجموعة الميثيل من مركب *O*⁶-methylguanine ويرتبطها بجزيء Cysteine عند الموقع النشط *active site* للإنزيم.

٣- الإصلاح بآلية النيوكليوتيد *Nucleotide excision repair* (شكل ملون ٦٦).

تعمل هذه الآلية بهدف التخلص من جزء صغير من شريط الحمض النووي *DNA* يحتوي على خلل مثل وجود ازدواج لتبديلات *Pyrimidine dimers* (المرحلة ١ في الشكل) أو وجود مجموعة كيميائية رخيئة مرتبطة بأحد النيوكليوتيدات. وتبدأ عملية الإصلاح عن طريق إنزيم *endonuclease* يمس في موقعين على جانبي موقع الخلل وذلك بهدف قطع

جانب *backbone* الشريط المطلوب من جزيء حمض *DNA* عند هذين النقطتين (المرحلة ٢ في الشكل). عقب ذلك يعمل إنزيم *DNA helicase* لفك الروابط الميثرولوجينية بين القواعد النيتروجينية التي تربط شريطي الجزيء عبر انصافه بين موضع القطعين سالف الذكر (المرحلة ٣ في الشكل). (لاحظ أن هذا الإنزيم الأخير يقوم بنفس الدور عند مضاعفة جزيء الحمض النووي). في هذه المرحلة يبدو جزيء *DNA* ناقصاً لجزء من أحد شريطيه. يقوم إنزيم *DNA Polymerase* ببناء الجزء الناقص من الذي أوكسى نيوكليوتيدات وذلك من عند (٣) إلى الاتجاه (٥) (المرحلة ٤ في الشكل). ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بعملية (لحم) *Sealing* عند نقطة التقاء الجزء الجديد النامي مع الجزء الأصلي للشريط (المرحلة ٥ في الشكل). وبذا يكون الإصلاح قد تم بغير كامل لأي نووكليوتيد ظهر عليه المطب.

٥- الإصلاح ببيت القاعدة *Base excision repair*

تعمل هذه الآلية على بتر القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالخطأ في جزيء الحمض النووي *DNA* مثل وجود اليوراسيل *Uracil* (شكل ملون ٦٧). ونبدأ الآلية بتهام إنزيم *DNA glycosylase* بكسر الرابطة الجليكوسيدية *glycosidic bond* بين القاعدة النيتروجينية وجزيء السكر. وهناك أمثلة عديدة لوجود قواعد نيتروجينية غير سوية في جزيء *DNA* منها على سبيل المثال: (أ) وجود اليوراسيل عن طريق حذف مجموعة الأمين *Amino group* من السيتوسين.

(ب) وجود *8-hydroxydeoxyguanosine* عن طريق تأثير الشوارد الحرة *Free radicals*.

(ج) وجود *3-Methyladenine* عن طريق عوامل الأكل *alkylating agents*.

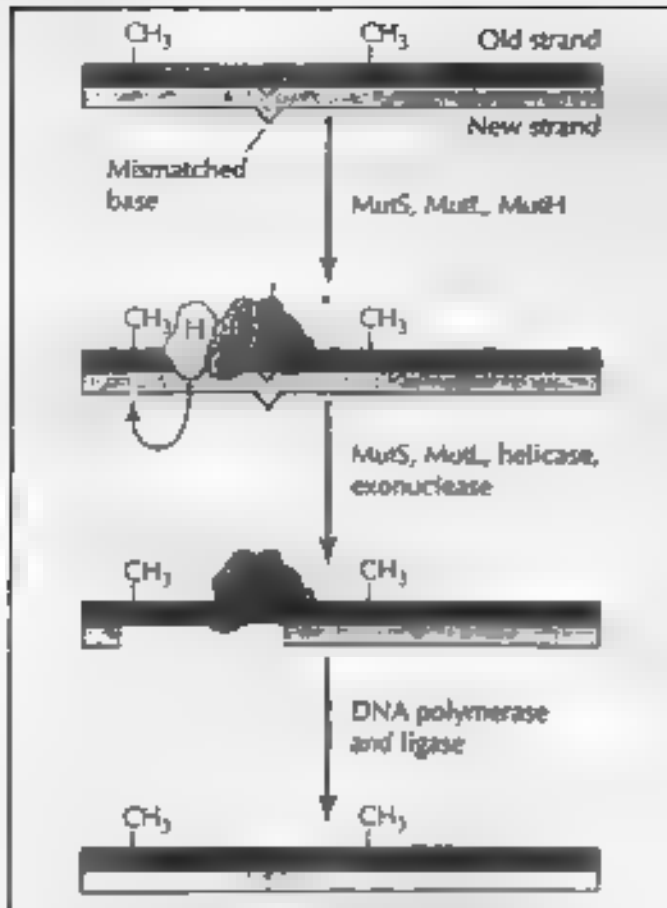
وبنشاط عن إزالة القاعدة النيتروجينية وجود مجموعات فوسفات وجزيء دي أوكسى ريموز في جانب *backbone* شريط جزيء *DNA* بلا قاعدة نيتروجينية *dephosphorylated deoxyribose phosphate*. فيقوم إنزيم *endonuclease* بإزالة مجموعة الفوسفات وجزيء السكر وبذا تظهر ثغرة في جانب *backbone* شريط الحمض النووي. يقوم إنزيم *DNA polymerase* بتوسيعها (راجع شكل ملون ٦٧) تمهيداً لتهام إنزيم *DNA polymerase* بملء هذا الموقع بإضافة نووكليوتيد جديد سليم. ثم يقوم إنزيم *DNA ligase* بربط الجزيء المضاف مع طرف الشريط الأصلي عند موقع القطع.

٦- إصلاح الخلل عند تخليق شريط الحمض النووي *Mismatch repair*

لربط هذه الآلية بالإصلاح شريط حمض *DNA* انطلق حديثاً عند تصاعف جزيء هذا الحمض. وتجدر الإشارة إلى أن إصلاح الشريط المطلق حديثاً في جزيء *DNA* يتم على أساس مرجعي هو بناء الشريط القديم الذي من المفترض أنه سليم - وهذه ميزة أساسية تكون جزيء *DNA* يتكون من شريطين متكاملين. وفيه معلوم على وجه الدقة كيف تميز آلية الإصلاح بين الشريط الجديد والشريط القديم للجزء في الكائنات حقيقيات النواة *Eukaryotes*. وفي البكتيريا - وهي من أوليات النواة *prokaryotes* يعتمد التمييز على أنه في الشريط القديم ترتبط مجموعة ميثيل *CH3* بالأدينين عند التقاطع *GATC* لتكوين *5-methyladenine*، وأن عملية إضافة هذه المجموعة *methylation* إلى الشريط المخلق حديثاً لا تتم إلا بعد فترة مما يتيح فرصة للتعرف على الشريط الجديد وإصلاحه إن كان به عيب. وتعتمد عملية الإصلاح في الكائنات أوليات النواة (البروكاريوتات) على الجينات الثلاثة *MutS, MutL, MutH* التي تنتج البروتينات *MutS, MutL, MutH*. وتتم عملية الإصلاح وفقاً للخطوات الآتية (شكل ٦٨).

= يقوم البروتين *MutS* بالتعرف على منطقة المطب في الشريط المخلق حديثاً ويرتبط بالتركيبين البروتينيين الآخرين *MutL, MutH*.

= يقوم التركيب *MutH* (وهو إنزيم) بكسر شريط *DNA* الجديد عند التقاطع *GATC*.



(شكل ١٨) إصلاح الخطأ في ثلاثي القواعد في بكتيريا إيشيريا كولاي *E. coli*. يتم التعرف على شريط *DNA* المطلق حديثاً (والذي حدث به الخطأ) من طريق أنه لم تجر له (بعد) عملية *methylation*. يرتبط *MutS* بالثلاثة الأخطاء لم يرتبط بها *MutL*. يقوم الأخير بتشديد *MutH* الذي يقطع الشريط أمام موقع *methylation*. يقوم *MutS* و *MutL* مع الاتزان *helicase* و *exonuclease* بقطع الشريط عند الثلاثة الأخطاء. في النهاية يقوم إنزيم *DNA polymerase* ببناء جزء جديد من الشريط الذي تم إزالته، ويقوم إنزيم *ligase* بسد الفرجة.

= يعمل المركبان *MutL* و *MutS* معاً ومع إنزيم *Exonuclease*

وإنزيم *helicase* على قص المنطقة من شريط *DNA* الجديد الواقعة بين موقع الكسر وموقع المطب وبذا تبدو فرجة خالية على الشريط الجديد.

= يقوم إنزيم *DNA Polymerase* وإنزيم *Ligase* ببناء سلسلة من الـ دي أوكسي نيوكلوتيدات في موقع الفرجة. وبذا يتم الإصلاح.

وفي الإنسان تعتمد عملية الإصلاح على جهن مناظر للجين *MutS* وعلى ثلاثة جينات مناظرة للجين *MutL* وتؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى سرطان وراثي في منطقتي القولون والمستقيم يعرف باسم *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)*

الميتوكوندريا وإصلاح حمضها النووي *DNA*

تجدر الإشارة إلى أن العديد من أخطاء *DNA* في الميتوكوندريا لا يستطيع إصلاح طرز الطلل القس تعمره، ويؤدي هذا إلى زيادة معدل الطفرات الحادثة به عن نظيره في نواة الخلية.

بكتريا (دينوكوكس واديودورانس)

وإصلاح حمضها النووي

اكتشف العلماء طرازاً فريداً من البكتيريا يعرف باسم *Deinococcus radiodurans* لديه قدرة فائقة على إصلاح ما يمتري حمض *DNA* من خلال تنجئة القموص للمؤثرات البيئية شديدة الخطورة. فهذه البكتيريا تستطيع لعمل قدر من الإشعاع يزيد ألف مرة عما يتحمله الإنسان، وتستطيع أن تعمل داخل المفاعلات النووية *Nuclear reactors* وقد سجلت في موسوعة جينس للأرقام القياسية *The Guinness Book of World Records*.

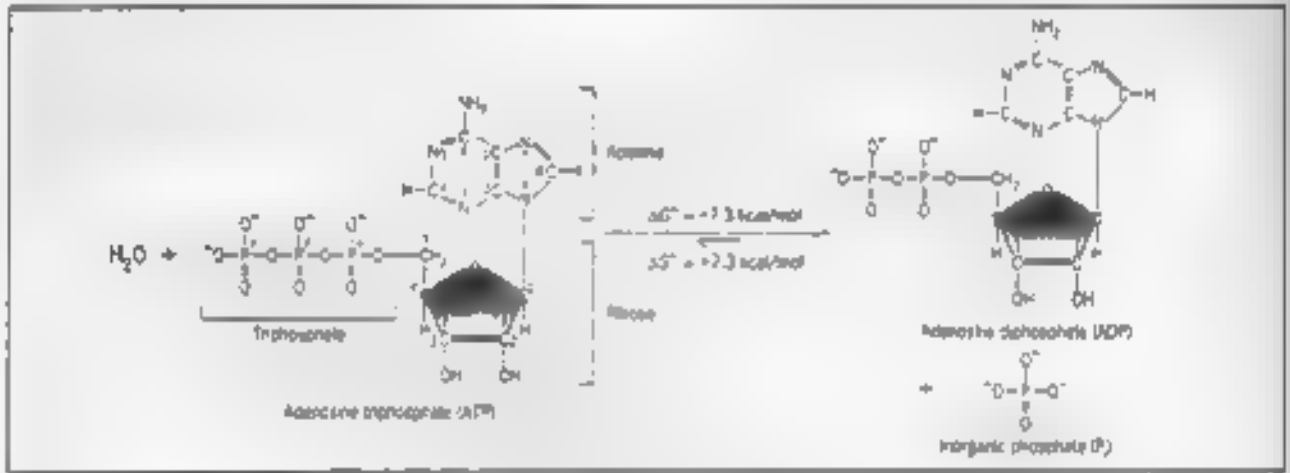


الفصل الرابع

الميتوكوندريا

حمضها النووي وإنتاجها للطاقة

تحصل الخلية على معظم الطاقة اللازمة للأنشطة البيولوجية المختلفة من المواد الكربوهيدراتية عن طريق عدد من الخطوات الكيميائية، ويتم استغلال الطاقة الناتجة في بناء جزيئات مركب أدينوزين ثلاثي الفوسفات (*Adenosine triphosphate (ATP)* من جزيئات أدينوزين ثنائي الفوسفات (*Adenosine diphosphate (ADP)* والفوسفات (*P*). وهذا فإن جزيئات *ATP* تعتبر مخزوناً للطاقة في الكائنات الحية. وعند الحاجة إلى الطاقة يتمكس هذا التفاعل حيث تنكسر جزيئات *ATP* إلى *ADP + P* (حسب العادة شكل ٦٩) وتتعلق الطاقة بحيث يستفاد منها بطرق مختلفة حسب الحاجة. كذلك تسهم المواد الدهنية والمواد البروتينية في إنتاج الطاقة.

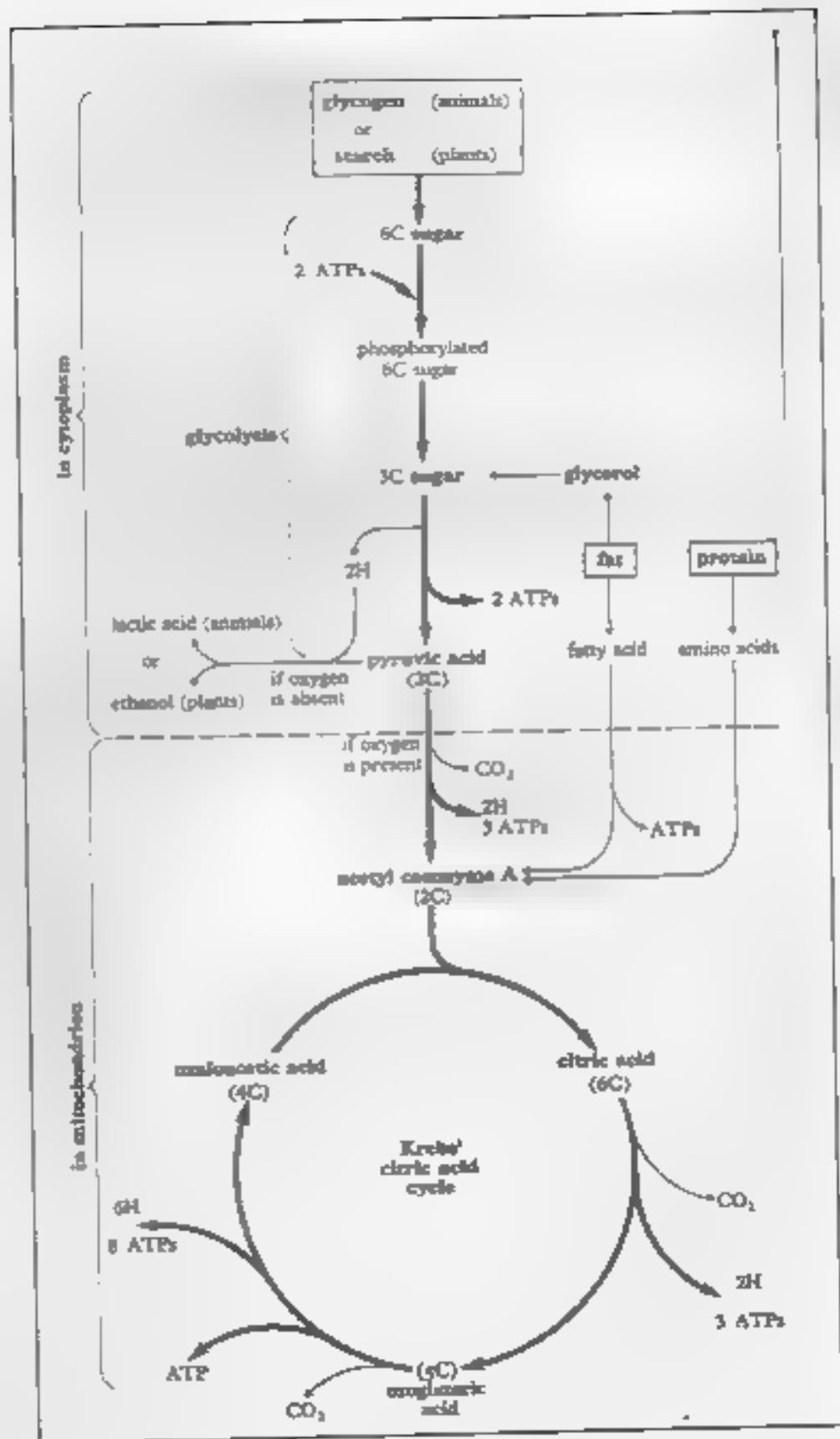


(شكل ٦٩) تمثل مركب *ATP* بـ *ADP*

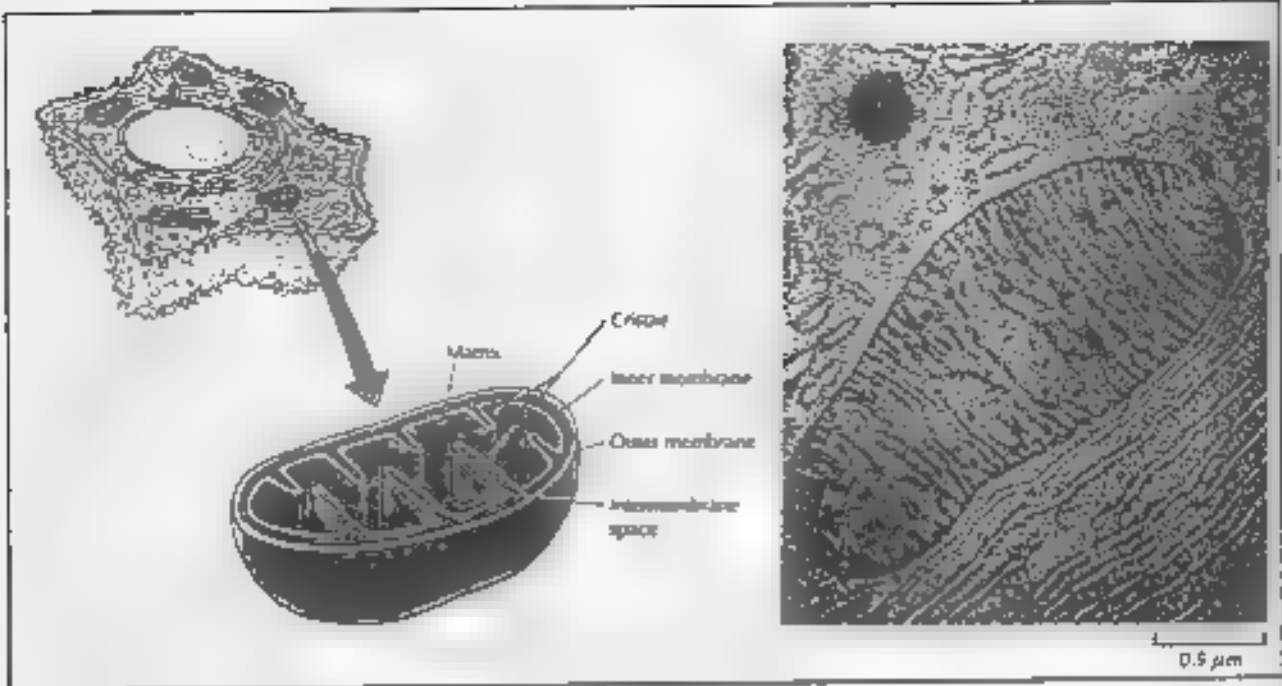
ويوضح (شكل ٧٠، شكل ٧١ ملون) أن التفاعلات الكيميائية الأولى في هذا المهد - والتي تتم في السيتوبلازم - تنتهي بتكوين مركب يعرف باسم بيروفيت *Pyruvate*، وأن هذا المركب الأخير يدخل إلى عضيات خلوية تعرف باسم الميتوكوندريا *Mitochondria* الموجودة في السيتوبلازم. ويتم داخل الميتوكوندريا أكسدة البيروفيت إلى مركب يعرف باسم *Acetyl coenzyme A* (شكل ٧٠).

والميتوكوندريا عبارة عن أكياس دقيقة توجد عادة بالآلاف في الخلية الواحدة. ولكل ميتوكوندريون *Mitochondrion* جدار يتكون من غشاهين. يتكون الداخلي منهما ثنيات إصبعية الشكل تعرف باسم أغراف *Cristae*. وللميتوكوندريون حيز يقع بين الغشاهين *Intermitochondrial space*. وحجرة داخلية *Inner chamber* تحتوي على بعض الحبيبات والمكونات التي يطلق عليها اسم *Matrix* (شكل ٧٢).

وتقوم الميتوكوندريا بدور أساسي في الحصول على الطاقة من مركب *Acetyl coenzyme A*. حيث يتم في الحجرة الداخلية حدوث حلقة من التفاعلات الكيميائية تعرف باسم دورة كريبس *Krebs cycle* أو *Tricarboxylic acid cycle* ينتج عنها جزء من الطاقة، كما تتم على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا سلسلة من التفاعلات ينتج عنها مزيد من الطاقة.



(شكل ٧٠) التمثولات
الطانية للسكر في
النباتات والحيوانات
كربس في الميتوكوندريا



(شكل ٧٢) الميتوكوندريا، إلى اليمين والشبكة الأندوبلازمية كما يبرز في صور المجهر الإلكتروني. إلى اليسار رسم تقطيع في طبقة وأطر تقاطع في الميتوكوندريا

وتفصيل الأمر أن مركب *Acetyl coenzyme A* يتأكسد من خلال دورة كريبس التي تحدث في البعجرة الداخلية للميتوكوندريا إلى ثاني أكسيد الكربون وبمصاحب ذلك اختزال جزيئات

Nicotinamide adenine dinucleotide **NAD**

Flavin adenine dinucleotide **FAD**

إلى :

Reduced nicotinamide adenine dinucleotide **(NADH)**

Reduced flavin adenine dinucleotide **(FADH₂)**

على التوالي ٢ (شكل ٧٠ ، شكل ٧٣ بنون ، ٧٤ ملون)

ويرجع اكتشاف دورة كريبس إلى العالم البريطاني (الألماني المولد) هانز أدولف كريبس *Hans Adolf Krebs* (١٩٠٠ - ١٩٨١). وقد حصل على جائزة نوبل في عام ١٩٥٣ تقديراً لاكتشافاته العلمية التي كان لها عظيم الأثر في تفهم بيوكيمياء الخلايا.

ويعتمد إنتاج الطاقة واختزالها - في صورة يمكن للخلاية الاستفادة بها - على قيام الإلكترونات عالية الطاقة *high-energy-electrons* في جزيئات هذين المركبين بها يعرف باسم الفسفرة المؤكسجة *Oxidative Phosphorylation* وفيها تنقل هذه الإلكترونات عبر سلسلة من المركبات يطلق عليها اسم «حوامل Carriers» تقع في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، وينتج من ذلك قدر من الطاقة يستغل في دفع البروتونات *Protons* عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ليصبح تركيز البروتونات هائلاً على الجانب الآخر من هذا الغشاء، مما يخلق فرقاً في تركيز البروتونات على جانبي هذا الغشاء تنفج عنه طاقة كيميائية.



العلم البيوكيميائي (الألماني المولد)
هانز أدولف كريبس
Hans Adolf Krebs
(١٩٠٠ - ١٩٨١)

شكلان) *Generation of proton gradient across the inner mitochondrial membrane that yields electrochemical energy*

ملونين ٧٥ : ٧٦.

ويمكن تحديد أربعة مركبات تقع في الفضاء الداخلي للميتوكوندريا والتي لها علاقة بنقل الإلكترونات (شكلان ملونان ٧٥ : ٧٦) كما يلي:

* المركب (I) (*Complex I*): وهو يتكون من وحدتين تحتويتين على حوالي ٤٠ سلسلة من عديد النبتيدات. وهو يختص باستقبال الإلكترونين الصادرين عن مادة $NADH \rightarrow NAD^+ + H^+$ الناتجة في دورة كريبس عند ثلاثة مواقع من المركبات *isocitrate - malate* - *isocitrate - malate*. وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم (*Cytochrome C or ubiquinone*) ويصاحب ذلك انطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون (H^+) من الموجود إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

* المركب (II) (*Complex II*): وهو يتكون من أربع سلاسل من عديد النبتيد. ويستقبل الإلكترونين الصادرين عن مادة $FADH$ الناتجة في دورة كريبس عند مركب *Succinate*. وينتقل الإلكترونان إلى مصاحب الإنزيم *Cytochrome C or ubiquinone* ولا يصاحب ذلك انطلاق طاقة.

* المركب (III) (*Complex III*): وهو يتكون من حوالي عشر سلاسل من عديد النبتيد - وعنده ينتقل الإلكترونان من *Cytochrome C* إلى سيتوكروم (C). ويشتمل هذا الانتقال على انطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون (H^+) من الموجود إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

* المركب (IV) (*Complex IV*): وهو عبارة عن إنزيم *Cytochrome oxidase* الذي يقوم بنقل الإلكترونين إلى الأوكسجين ويصاحب ذلك إطلاق قدر من الطاقة يستغل في نقل بروتون (H^+) من الموجود إلى الحجرة الخارجية للميتوكوندريا.

وفي النهاية تندفع هذه البروتونات عبر ممرات مضمنة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (عند المركب البروتيني رقم ٧) إلى الحجرة الداخلية للميتوكوندريا، وتستغل الطاقة الناتجة من ذلك في تكوين جزيئات ATP وكذا سبق القول تتحد هذه البروتونات في النهاية مع الإلكترونات والأوكسجين ويتكون الماء.



ويتمتع مما سبق الأهمية البالغة لانشاء الفضاء الداخلي للميتوكوندريا في المحافظة على فرق تركيز البروتونات، ولذا نجد أنه غير منفذ لمعظم الأمونات والجنومات الصغيرة من أجس المحافظة على هذا الفرق، ومن ناحية أخرى فإن الفضاء الداخلي للميتوكوندريا يحتوي على قدر عال من جزيئات البروتينات (أكثر من ٧٠٪)، ذلك أنها ضرورية في عمليات الفسفرة المؤكسدة، وأيضاً لما لها من أهمية في نقل البروتينات والأحماض الدهنية من السيتوبلازم إلى الميتوكوندريا. أما الغشاء الخارجي للميتوكوندريا فهو على العكس منفذ للأمونات والجنومات الصغيرة ولا يحتوي تكوينه على هذا القدر العالي من البروتينات.

وتجدر الإشارة إلى أن مبدأ الحصول على الطاقة اللازمة لتخليق جزيئات ATP من فرق تركيز البروتونات على جانبي الغشاء الداخلي للميتوكوندريا يرجع الفضل فيه إلى أبقتر مثل *Alec M. Mitchell* - عالم الكيمياء الحيوية في ألبير - الذي قدم نظريته هذه في عام ١٩٦١ وحصل على جائزة نوبل عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك. ويطلق على الآلية التي قال بها العالم مثل اسم الأسعورية الكيميائية *Chemiosmosis* في إشارة إلى مرور البروتونات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

وحتى عن البيان أن آلية الحصول على الطاقة لإنتاج جزيئات ATP من تكسير جزيئات الجلوكوز في السيتوبلازم أو من خلال دورة كريبس تختلف عن آلية الحصول على الطاقة عن طريق نقل الإلكترونات في هذين الفريقين هي تركيز البروتونات التي قال بها «مثل». حيث إن الطاقة في الحالة الأولى تنفق من خلال انتفاخ فوسفات عالية الطاقة من مركب ما إلى جزيء ADP وذلك عن طريق تفاعل كيميائي منتج للطاقة *Energy yielding*.

ملفد الوراثية للميتوكوندريا (شكل ٧٧ ملون):

من الجدير بالذكر أن معظم بروتينات الميتوكوندريا يتم بناؤها (أي ترجمة حمض *mRNA* الرسول) الخاص بها) في سيتوبلازم بواسطة ريبوسومات حرة *free ribosomes* وتكون سلاسل عديدة الببتيد المخلقة في الميتوكوندريا بناء على إشارات معينة. وتتفرد الميتوكوندريا باحتوائها على جزيئات الحمض النووي *DNA* الخاص بها. وهذه الجزيئات حلقية وتوجد في حجرة الداخلية للميتوكوندريا، ويبلغ حجم كل منها ١٦٥٠٠ من أزواج القواعد الثنائية (١٦.5kb). وتنسخ المادة الوراثية ميتوكوندريا إلى طرازين من الحمض النووي الريبوزي (الرنا) هما *r-RNA* و *t-RNA*.

ويلاحظ أن الميتوكوندريا يمكنها أن تنقسم أو تتحد مع بعضها. كما أن مادة الوراثية بها تضاعف نفسها في أي وقت بغض النظر عن تضاعف المادة الوراثية في نواة الخلية الذي لا يحدث إلا في مرحلة معينة من الدورة الخلوية والمعروفة بالمرحلة (S). وتحتوى الميتوكوندريا على بروتينات غير تلك التي سميت الإشارة إليها. وهذه تتكون من نسخ المادة الوراثية الخاصة ميتوكوندريا ثم ترجمة *mRNA* الناتج إلى بروتينات. ويبلغ عدد هذه البروتينات ١٣ وهي تمثل الأساس الوظيفي للغشاء الداخلي للميتوكوندريا.

وتجدر الإشارة إلى أن بعض الشفرات الوراثية في الميتوكوندريا يختلف عن الشفرات الوراثية العامة التي مصدرها نواة الخلية والنسب سبق أن أشرير إليها - من حيث مدلولاتها. والجدول الآتي يوضح هذه الاختلافات في المادة الوراثية للميتوكوندريا البشرية.

Differences Between the Universal and Mitochondrial Genetic Codes

Codon	Universal Code	Human Mitochondrial Code
UGA	STOP	Tyr
AGA	Arg	STOP
AGG	Arg	STOP
AUA	Ile	Met

ومن الجدير بالذكر أن الشفرات الوراثية لميتوكوندريا الخميرة *Yeast* والنباتات تختلف أيضا عن الشفرات الوراثية العامة. ويوضح شكل (٧٧ ملون) جينوم الميتوكوندريا البشرية ومواقع التناهدات الدالة على ١٣ مركبا بروتينية التي تدخل في تكوين المركبات التي يرمز لها بالأرقام اللاتينية I, III, IV, V الواقعة على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وهي:

Complex I	NADH dehydrogenase
Complex III	Ubiquinol: Cytochrome c oxidoreductase
Complex IV	Cytochrome c oxidase
Complex V	ATP Synthase

وبالإضافة إلى ذلك يحتوى جينوم الميتوكوندريا على:

= جينات *12S r-RNA*

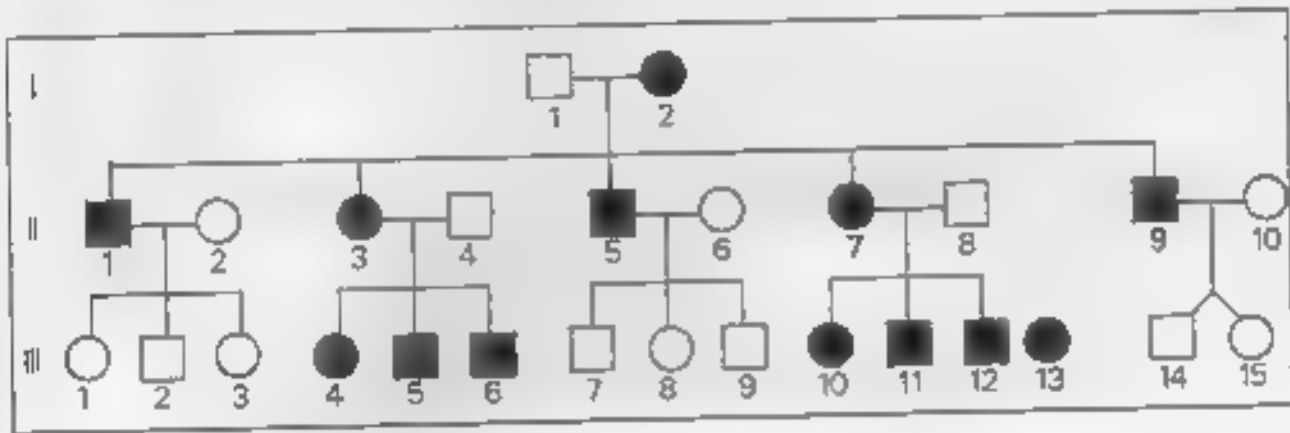
= جينات *16S r-RNA*

= جينات *22 t-RNA* وهذه يرمز لكل منها بحرف فنيدي واحد يدل على الحمض الأميني الذي يرتبط به (مع ملاحظة أن الحمضين *U* و *L* لكل منهما موقعان).

أما المنطقة من الجينوم التي تم الرمز لها في الشكل (D loop) فهي تشمل تقابعات منشأ النضاعف *Origin of DNA replication* وتتابعات بروجوتار النسخ.

وتجدر الإشارة إلى أن جينوم الميتوكوندريا يحقوى على إنترونات *lancet* كأسوة بجينوم نواة الخلية، وذلك على عكس جينوم البكتيريا الذي لا يحقوى على إنترونات.

ويوضح شكل (٧٨) توريث جينات الميتوكوندريا في ثلاثة أجيال في إحدى العائلات، وكيف أن الأم وحدها هي مصدر توريث هذه الجينات. وتحمل الميتوكوندريا (٣٧) جيناً، منها (٢٢) تنسخ الحمض النووي الريبوزي الناقل (rRNA)، (٢) جين تنسخ الحمض النووي الريبوزي الريبوسومي rRNA، وتعمل هذه الجينات (٢٤) على تخليق بروتينات معينة بالخلية. أما الجينات الباقية وعددها (١٣) فتختص بالأداء الوظيفي للميتوكوندريا من حيث تخليق البروتينات المرتبطة بالتنفس الخلوى.



(شكل ٧٨) خريطة عائلة *Family Pedigree* توضح توريث جينات الميتوكوندريا في ثلاثة أجيال وذلك من طريق بويضة الأم فقط حيث إن الميتوكوندريا الحيوانى تنحدر البويضة بعد الإخصاب وتكون الزيجوت



الفصل الخامس

الطرق العملية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في المادة الوراثية

يشكل الفحص الظاهري (الإكلينيكي) عنصرًا أساسيًا في تشخيص الكثير من الأمراض الوراثية، فسمات ملامح الوجه التي أشرنا إليها في الفصل الثاني، والحالة العقلية الفردية وخصائص الجند وتفضيلات *Careers* راحة اليد وأسفل القدم وطول البصمات *Dermatoglyphic Pattern* وصفات أجزاء الجسم الأخرى - والتي ستشير إلى بحثها في الفصل السادس - تعتبر من العناصر الأساسية التي يعتمد عليها الطبيب في تشخيص المرض الوراثي. وذلك فضلًا على فحوص وتحاليل الدم وتحاليل البول التي تعتبر حزمة في بعض الحالات. وكذلك فحص الأجنة بالفوجنت فوق الصوتية *ultrasoundography*، والتحليل البيوكيميائي للسائل الأمنيوتي *amniotic fluid* (الذي يحيط بالجنين).

إلا أن التشخيص لا يكتمل بحق إلا بعد إجراء الفحوص العلمية العملية التي أيدعها العلم الحديث منذ ستينات القرن العشرين. وسنورد فيما يلي موجزًا لبعض الطرق العملية التي تساعد على تشخيص الأمراض الوراثية

أولاً : الطرق المعتمدة على الكروموسومات :

١ - صبغة جسم بار :

أشرنا في الفصل الأول من هذا الكتاب إلى جسم بار *Barbody* وكيف أنه يمثل أحد الكروموسومات *X* في الإناث حيث يعتبره التكثف لهما يعرف باسم *Lyonization* أما الكروموسوم *X* الآخر فهزل في صورة مستدة *metabole* وبالتالي تكون جناته في حالة نشطة. وفي الذكور حيث لا يوجد سوى كروموسوم (*X*) واحد وهو في حالة مستدة بالضرورة وبالتالي فلا يوجد في خلايا الذكور جسم بار. وكما سترى في الفصل السادس فإن هناك حالة مرضية في الإناث يكون غائبا فيها أحد الكروموسومات *X* (*XO*) وبالتالي لا يوجد في خلاياهم جسم بار، كما أن هناك حالة مرضية في الذكور يكون لديهم كروموسومان *X* أي (*XX*)، وبالتالي يكون في خلاياهم جسم بار.

وعادة يتم الكشف عن جسم بار في الخلايا الطلائية لبطانة الفم أو في أحد طرز خلايا الدم البيضاء المعروف باسم *polymorphonuclear leucocytes* (انظر الفصل الأول). وبذا يمكن مشاهدة جسم بار في تحضيرات سحبات الدم المصبوغة كما يمكن مشاهدة جسم بار في القطاعات الهيكروسكوبية المصبوغة لأعضاء الجسم المختلفة.

وبالنسبة لعينات بطانة الفم يتطلب الأمر عمل كشط *scrape* لبطانة الفم وتأمين التصاق العينة على سطح شريحة زجاجية ثم إجراء تثبيته للخلايا باستخدام الإثير والكحول (كميات متساوية) لمدة عدة ساعات ثم تجرى الصبغة باستخدام *crystal line violet* أو باستخدام صبغ أورسين *orcein* مذابا في حمض خليك *acetic acid* ساخن.

وفي جميع الحالات لابد من فحص عدد من التحضيرات لا يقل عن (٤)، كما لابد من القيام بعد مئات الخلايا في كل تحضير للحكم على وجود حالة مرضية.

٢ - تحضيرات الكروموسومات

سبق أن تناولنا باختصار في الفصل الأول طريقة إعداد تحضير للكروموسومات.

ويمكن التعرف على الطرق المستخدمة في هذا العدد ترجيحاً إلى ككتاب يعنون «التقنية المعجوية» الصادر دار المعارف وتأليف الدكتور محمود البتهاوى وانفكتير منير الجندري.

■ قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA باستخدام *Flow Cytometry*

في هذه التقنية تصبغ الكروموسومات بصيغ فلوريسنتي (*ethidium bromide*) عادة ثم تدفع مع سائل إلى جهاز يعرف باسم *Flow Cytometer* (شكل ملون ٧٩) حيث يسقط على الكروموسومات شعاع ليزر *laser beam* فيصدر من كل كروموسوم وميض *flash of fluorescence* يُسقط إلى وحدة بالإنجليزية تعرف باسم *phosphomultiplier tube* تقوم بإرسال إشارات كهربائية إلى وحدة تحليل *analyzer* أو كمبيوتر يقوم بعمل رسم خاص يعرف باسم *flow karyotype* وبخريطة هذه الوسومات يمكن تقدير كميات حمض DNA في كل كروموسوم. ولا تستغرق دراسة آلاف الكروموسومات بهذا الجهاز سوى بضع دقائق. ويمكن بهذا الجهاز أيضاً قياس كمية الحمض النووي DNA في الخلايا. ويرجع الفضل في ابتكار هذا الجهاز إلى العالمين *M.J. Furley and L.A. Herzenberg*.

ثانياً : طرق البيولوجيا الجزيئية *Methods of Molecular Biology*

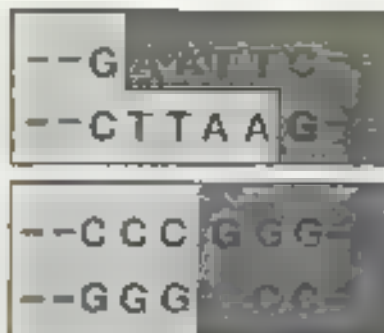
فصل الحمض النووي DNA من خلاياها،

لفصل الحمض النووي DNA من الخلايا يعامل المعلق الخلوي بمركب *sodium dodecyl sulphate (SDS)* لتكسير الطبليها *lysis* ثم نحضن *incubated* مع إنزيم *protease K* لتكسير جزيئات البروتين. ثم يضاف *phenol* لفصل الحمض النووي عن البروتينات، ويسحب الحمض النووي في الوسط المائي. ويجري ترسيب للحمض النووي DNA باستخدام كحول إيثيلي *ethanol*. ويمكن فصل الحمض النووي من الدم (١٠-٢٠ سم³ كغلى حوالي ٢٥٠ ميكروجرام من الحمض النووي DNA).

إنزيمات القصر :

لقد فتح اكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* وتفاعل البلمرة المتسلسل *polymerase chain reaction (PCR)* الباب أمام تطور العديد من تقنيات البيولوجيا الجزيئية الأخرى. وسنعرض هنا باختصار أسس استخدام هاتين التقنيتين وعدد من التقنيات الأخرى التي تتضافر معاً عندما يراد الكشف عن القصرات في المادة الوراثية. كان لاكتشاف إنزيمات القصر *restriction enzymes* دور هام في فتح آفاق متعددة أمام العلماء في مجال تفهم آلية نقل الصفات الوراثية وتفهم آليات عمل الأجهزة، ومن ثم نشأ ما يسمى بالهندسة الوراثية وغير ذلك من تقنيات أحدثت ثورة في مجال العلوم البيولوجية.

ففي عام ١٩٧٠ استطاع العالم الأمريكي سميت *Hamilton O. Smith* فصل إنزيم من بكتيريا اسمها العلمي *هيموفيلاس إنفلونزى* *Haemophilus influenzae* من السلالة (d) يمكنه أن يقطع جزيء DNA عند تتابع معين من ستة نيوكليوتيدات، وقد سمي هذا الإنزيم *HindIII* (حروف الاسم مصدرها الكلمات التي تحدد جنس ونوع وسلالة البكتيريا). وقد نُشر (سميت) وزملاء له نتائج الدراسة في مقالين في العدد رقم (٥٦) لعام ١٩٧٠ في مجلة *J. Mol. Biol.* وقد تولى فيما بعد اكتشاف ما يزيد على ٣٠٠ إنزيم في أنواع مختلفة من البكتيريا حيث يقوم كل إنزيم منها بقطع جزيء DNA بطريقة معينة وعدد تتابعات معينة من النيوكليوتيدات. وقد عرفت هذه الإنزيمات باسم (إنزيم القصر) *Restriction enzymes*. وقد فتح استخدام إنزيمات القصر آفاقاً واسعة أمام تكنولوجيا توظيف المادة الوراثية. وقد حصل العالم (سميت) على جائزة نوبل في الفيزياء أو الفسيولوجيا في عام ١٩٧٨ تقديراً لذلك. وحقيقة الأمر أن البكتيريا تستخدم إنزيمات القصر لتفكيك المادة الوراثية DNA لتفرومات التي تنزوها، وبذلك تحد البكتيريا من قدرة الفيروسات على التزايد داخلها وتقتصر *restrict* من فعاليتها. ومن ثم سميت هذه الإنزيمات باسم إنزيمات القصر. وقد يتساءل المرء: أليس وارب أن تؤثر هذه الإنزيمات على المادة الوراثية ثيكثيريا ذاتياً؟ ولماذا هو أن ذلك غير وارد حيث إن البكتيريا



مقطع (N)
مقطع قطع بالإنزيم
الإنزيمات المقصود
أولاً المقصود
أولاً المقصود

تعتبر من طبيعة التركيب الكيمائي للمواقع في مادتها الوراثية التي يمكن للإنزيم أن يؤثر فيها وذلك بالإضافة مجموعة أنثيل *Methylation* إليها. وبذلك يصبح حمض *DNA* خصب بالكثير من غير قابل للتأثر بهذه الإنزيمات.

وتختلف طريقة قطع إنزيم المقصود لجزء حمض *DNA* فقد يكون المقطع مستقيماً فيكون طرفا المقطع كئيلين (*blunt or flush ends*)، وقد يكون المقطع مبروزاً *staggered* حيث يكون طرفا المقطع مائتين أي متدليين *overhangs* (شكر ٨٠). وقد لوحظ أن التحام أطراف حمض *DNA* المبروزة يكون أسهل. مما دعا إلى وصف طرفي المقطع بأنها: *Sticky ends* (أصابع). وتعتبر الإشارة إلى أن ترتيب النيوكليوتيدات المائتة في أحد الشريطين هو نفسه في الشريط الآخر ولكن في الاتجاه المعاكس. ولذا فإن ترتيب النيوكليوتيدات على جانبي المقطع يوصف بأنه (مقروء الاتجاهين) *Palindromic*.

ويوضح الجدول الآتي أسماء بعض إنزيمات المقصود وتتابع النيوكليوتيدات على شريط واحد من حمض *DNA* واسم البكتيريا التي تنتجها. وقد وضع الحرف N مكان النيوكليوتيد الذي لا يهم طرازه في التتابع.

Recognition Sites of Representative Restriction Endonucleases

Recognition site	Source	Enzyme
GGATCC	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H	BamHI
GAATTC	<i>Escherichia coli</i> RY13	EcoRI
GGCC	<i>Haemophilus aegyptius</i>	HaeIII
AAGCTT	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	HindIII
GTTAAC	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	HpaI
CCGG	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	HpaII
GAATC	<i>Moraxella bovis</i>	MspI
GGGCGCCG	<i>Neisseria meningitidis</i>	NciI
GGCCNNNNNGGCC	<i>Streptomyces fabelianus</i>	SfiI
TGA	<i>Thermus aquaticus</i>	TaqI

*Enzymes are named according to their species of isolation, followed by a number to distinguish different enzymes isolated from the same organism (e.g., HpaI and HpaII).

*Recognition sites show the sequence of only one strand of double-stranded DNA. «N» represents any base.

ويوصف تقطع المادة الوراثية بإنزيمات المقصود بأنه (عضم) *Digestion* ويمكن فصل هذه المقطع بعضها عن بعض باستخدام تقنية تعرف باسم (القمع الكهربائي في الجيلاتين) *Gel electrophoresis*. وفيها يستخدم لوح رقيق خاص من الجيلاتين بوضع في حوض مسطح يتصل من ناحية بقطب كهربائي موجب، ومن ناحية أخرى بقطب كهربائي سالب. ويغمر لوح الجيلاتين في الحوض المملوء بمائل معين. ويجهز في الجيلاتين عند طرف المسائب للحوض حقنة صغيرة *Wells or Slots* لتوضع فيها المادة الوراثية - المقطعة بالإنزيم - المطلوب فصل قطعها بعضها عن بعض حسب أوزانها. ويمثل الخط الممتد في الجيلاتين أمام الحفرة ما يسمى حارة *Lane*.

تفاعل البلمرة المتسلسل (*Polymerase Chain Reaction (PCR)*)

كثيراً ما يقتضى الأمر دراسة جزء معين من جزء حمض *DNA* (المادة الوراثية). ولكن صعوبة التعامل مع عدد محدود من جزيئات هذا الحمض تحول دون ذلك، لذا يمكن استخدام تقنية تضاعف هذا الجزء المصنوب لدراسة موات عديدة خارج الجسم حتى

يسهل استخدامه بعد ذلك في الدراسة المنطوية. وتسمى عملية تضاعف هذه باسم إكثار حمض *DNA* (*DNA amplification*) ولإجراء عملية تضاعف الجزيء، ينزيم فك شريطي الجزيء عن بعضهما، ثم تكوين شريط جديد أمام كل شريط قديم باستخدام إنزيم البلمرة *DNA-polymerase* حيث يرتبط كل شريط جديد مع الشريط القديم - وبذلك يصبح لدينا جزيئان من الحمض بدلا من جزيء واحد. ويتكرر هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا بمتواليه هندسية عدد كبير من جزيئات الحمض - تشبه كلها الجزيء الأصلي الذي بدأنا به.

ويرجع الفضل في هذه التقنية - التي تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل (*Polymerase Chain Reaction (PCR)* إلى العالمين (مولس) *Kary Mullis* و**Fred Faloon** في شركة *Cetus Corporation* في كاليفورنيا - حيث قاما بنشرها في عام ١٩٨٥، وهي تعتمد على استخدام إنزيم بلمرة مأخوذ من بكتيريا (*Escherichia coli*) وإجراء عمليات التضاعف في أنبوبة *in vitro amplification*.

وفي العام نفسه نشر مجلة باحثين منهم (**ساكي**) *Ronald Saiki* و**Fred Faloon** و**Kary Mullis** بحثا عن نوظف هذه الطريقة في تشخيص مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell anaemia*. وفي الواقع فإن تقنية *PCR* استخدمت على مدى السنوات اللاحقة في تشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية.

وبما أن عملية فك شريطي جزيء *DNA* عن بعضها تستلزم درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م فإن إنزيم البلمرة المستخدم كان يتعرض للتلف مع كل دورة تضاعف. ولا شك أن ذلك كان يشكل عبئا على من يقوم بالعمل.

وكان حل هذه المشكلة في عام ١٩٨٨، عندما قام ثمانية من العلماء بقيادة (**ساكي**) *Ronald Saiki*، وكان من بينهم (مولس) *Kary Mullis* باستخدام إنزيم بلمرة من بكتيريا تعرف باسم *Thermus aquaticus* تعيش في الينابيع الحارة، فمن المفترض أن إنزيم البلمرة في هذه البكتيريا على وجه الخصوص يعمل في درجة حرارة عالية. وقد أطلق على هذا الإنزيم اسم *Taq polymerase* ومن الواضح أن حروف *Taq* مأخوذة من الأحروف الأولى لاسم الجنس واسم النوع الخاص بهذه البكتيريا. ومنذ ذلك الحين أمكن للدارسين إكثار حمض *DNA* في الأنابيب في انجمل بإضافة إنزيم *Taq polymerase* لمرة واحدة دون أن يصاب الإنزيم بالتلف رغم تعرضه إلى درجة حرارة تصل إلى ٩٠°م في كل دورة تضاعف. وتجدر الإشارة إلى أن بعض المعامل تستخدم في السنوات الأخيرة إنزيمًا يسمى *Pfu polymerase* مأخوذاً من بكتيريا *Pyrococcus furiosus* ويستطيع أن يعمل في درجة حرارة ١٠٠°م دون أن يذوب.

وقد تعاونت شركة *Cetus* مع شركة *Perkin-Elmer* في أمريكا لإنتاج جهاز ذاتي التشغيل يقوم بمضاعفة جزيئات حمض *DNA* ويطلق على الجهاز اسم *Automated Thermal Cycler* (شكل ملون رقم ٢٢). وهو يستخدم الآن على نطاق واسع في معامل البحوث. وفي هذا الجهاز ترتفع درجة الحرارة آليا لإتمام عملية فك الشريطين. ثم تنخفض آليا لإتمام عملية بناء الشريط الجديد مرتبطا مع الشريط القديم وفقا له. وهكذا فإننا بدأنا بمائة جزيء - مثلا فإن عدد الجزيئات يرتفع إلى ٢٠٠ ثم ٤٠٠ ثم ٨٠٠ ثم ١٦٠٠ ثم ٣٢٠٠ ثم ٦٤٠٠ وهكذا وقد قدر أنه في مدى ٢٠ دورة يتم التضاعف بمقدار مليون. وتتميز هذه الطريقة بسرعة الإنجاز.

وبوضوح شكل ملون (٨٩) أن تخليق شريط جديد من حمض *DNA* أمام شريط قديم في أنبوبة يقتضي أن نزيد التفاعل بجزيء من الشريط الجديد ليرتبط مع جزيء مقابل من الشريط القديم - وعندما فقط يبدأ استكمال الشريط الجديد في التكوين عقب الجزيء الذي أضفناه نحن.

ويسمى الجزء من شريط حمض *DNA* الذي نضيفه لهذا الغرض باسم (بادئ *Primer*) - وعلى هذا فقلنا أن نعرف تتابع القواعد النيتروجينية في المنطقة المجاورة للجزء المطلوب مضاعفته حتى نختار له (البادئ) المناسب. كذلك فإن الطرف أو النهاية الأخرى للجزء المراد مضاعفته تحتاج إلى يادى آخر. وبذلك يتركز التضاعف في المنطقة من جزيء *DNA* الواقعة بين (البادئين).

ومن هنا فإن تفاعل *PCR* - كما ذكرنا سابقا - يضاعف جزءا من جزيء *DNA* يقع بين منطقتين من الجزيء معروف فيهما تتابع القواعد النيتروجينية حتى نختار لكل منهما (البادئ) المناسب.

ومن الجدير بالذكر أن نمو تكوين شريط *DNA* جديد يتم بالنسبة له من الاتجاه (5') إلى الاتجاه (3') - وهو عكس اتجاه الشريط القديم الذي يتكون وفقاً له هذا الشريط الجديد.

ومن المفترض أننا نوفر في الأنثوية ألتى تجرى فيها عملية التضاعف كل من الدي أوكسي نيو كسيوتيدات الأربعة التى ستبنى بها الأشرطة الجديدة، وهى:

deoxythymidine triphosphate (dTTP)

deoxycytidine triphosphate (dCTP)

deoxyadenosine triphosphate (dATP)

deoxyguanosine triphosphate (dGTP)

ويتم إدخال كل من هذه الدي أوكسي نيو كسيوتيدات فى بناء الشريط الجديد القاسى لحمض *DNA* بعد فصل مجموعتي فوسفات من كل منها والإبقاء على مجموعة فوسفات واحدة ومع استمرار تكرار عملية التضاعف سنجد أن الجزء المطلوب مضاعفته قد تضاعف كثيراً وذلك دون باقى أجزاء الحمض.

إن مضاعفة المادة الوراثية بهدف دراستها تتعاطف الحاجة إليه فى مواقف عديدة منها التشخيص الطبى عن تواجد ميكروبات معينة - وهنا يجرى إكثار للمادة الوراثية للميكروب وقد تكون المادة الوراثية للميكروب هى حمض *RNA* وليس حمض *DNA* - كما فى حالة فيروس الإيدز - وهناك يجرى فى العمل بناء شريط حمض *DNA* أمام شريط المادة الوراثية للفيروس - ثم يتم بناء شريط حمض *DNA* أمام شريط *DNA* الأول. ثم تجرى تقنية *PCR* لجزء *DNA*.

ويحتاج هذا شريط من حمض *DNA* أمام شريط من حمض *RNA* إلى إنزيم يسمى (إنزيم النسخ العكسى) *Reverse Transcriptase* وكان العلماء الأمريكيون الثلاثة (بالتيمور - دليكو - تيم) *Kalvarn, Dullbecc, Temen* قد اكتشفوا هذا الإنزيم فى عام ١٩٧٠ وحصلوا على جائزة نوبل فى عام ١٩٧٠ تقديراً لذلك.

وكما سبق القول فإن هذه التقنية تستخدم فى تشخيص الأمراض الوراثية. حيث إن سبب هذه الأمراض يرجع إلى تغيرات فى حمض *DNA* كما فى حالة مرض الثلاسيميا *B-thalassemia* كما تستخدم هذه التقنية فى مجال الطب الشرعى حيث إنها ضرورية فى طرق الكشف عن مرتكبى الجرائم أو فى تحديد البؤرة. حيث إنها تسمح بمضاعفة أقل كمية من المادة الوراثية حتى لو كانت مستمدة من خلية واحدة. كما تساعد هذه التقنية فى الكشف عن وجود الجينات المسرطنة *oncogenes*. وقد تم تطبيق هذه التقنية أيضاً فى دراسة حمض *DNA* الخاص بالميتوكوندريا. وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع فى تشخيص مرض الإيدز.

ويوضح الشكل اللون (AT) تباين معارف البيولوجيا الجينية سابقة الذكر فى كشف ما إذا كان جين لم يولد بعد مريضاً بمرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anaemia* وذلك فى عائلة يشيع فيها جين هذا المرض ويوضح الجزء (B) من الرسم منطقة من حمض *DNA* حجمها *500bp* تحتوى على التتابع السليم من النيوكليوتيدات. ويمكن لإنزيم "قصر *MstI*" أن يقطعها (بعضها) عند التتابع المدون إلى قطعتين أحدهما حجمها *200bp* والآخرى حجمها *300bp* كما يوضح الجزء نفسه من الرسم المنطقة نفسها من حمض *DNA* ولكن أصابتها طفرة نقطية *point mutation* هى السبب فى حدوث مرض الأنيميا المنجلية (باللون الأحمر فى تتابع النيوكليوتيدات). وبسبب حدوث هذا التغير فى التتابع فإن إنزيم "قصر *MstI*" لا يمكنه قطع الحمض النووي *DNA* فى هذه المنطقة. وتحدد خطوات العمل فيما يلى:

- استخدام بادئ *primers* ٢ يعملان عند طرفى الجزء المطلوب من حمض *DNA* وإجراء تقنية تتفاعل البلمرة المتسلسل *polymerase chain reaction*

- استخدام إنزيم "قصر *MstI*"، فإذا كان الحمض النووي لم يصب بطفرة فإن الجزء الذى تمت مضاعفته بتقنية تتفاعل البلمرة المتسلسل يهضم بالإنزيم إلى جزأين أحدهما حجمه *300bp* والآخر حجمه *200bp*. وإذا كان هذا الجزء أصوب بطفرة فإنه لن يهضم وسيظل حجمه على حالة *500bp*.

- يجري بعد ذلك لقطع حمض *DNA* فصل كهربى باستخدام ألواح الجيلاتين، ويتم هذا باستخدام جهاز خاص (شكل منون ٨٣) وهو عبارة عن طبق يحتوى على محلول معين ويتمتع بالتيار الكهربى. ويوضع فى الطبق لوح جيلاتين تعمل فيه حفر تعرف باسم *wells* فى ناحية القطب السالب حيث يوضع فى كل حفرة إحدى عينات الحمض النووى *DNA* موضوع الدراسة. وبتشغيل الكهرباء تتحرك *migrate* هذه القطع فى داخل لوح الجيلاتين. فى اتجاه القطب الموجب لتسافة تتناسب عكسيا مع حجمها، فالقطع الصغيرة تتحرك لتسافة طويلة، والقطع الكبيرة تتحرك لتسافة قصيرة. يتم بعد ذلك صبغة لوح الجيلاتين بصيغ *Ethidium bromide* حتى يمكن مشاهدة مواقع قطع *DNA* على شكل شرائط *bands*. ويمثل الجيلاتين الممتد أمام كل حفرة ما يسمى باسم حارة *Lane*.

ويوضح الجزء (ب) من الشكل المون (٨٢) إحدى الأشرطة فيها كل من الأب والأم حامل لجين المرض (د) بصورة خلطية (Aa)، والجين (د) متنح. وأنجبنا ابنا تجمع فيه جينتا المرض مما أدى إلى ظهور أعراض المرض عليه. ثم جاء الحمل الثانى وهو الجنين موضوع البحث ومثار القلق حيث يواجه هذا الجنين الاحتمالات كافة بعد أن جاءت مفاجأة الابن الأول. فالجنين هذا إما يرث من الأب والأم جينين سليمين (AA)، وإما أن يرث جيننا سليما وآخر للمرض (Aa)، أو يرث جينفى المرض (aa) - مثلما حدث فى حالة الوليد الأول - وهذا تظهر عليه الحالة لثرسية.

فى هذا المثال أخذت خلايا من هذا الجنين ومن الأب والأم والوليد الأول وأجريت على حمضها النووى *DNA* الخطوات سالفة الذكر وهى :

- تفاعل البلمرة المتسلسل.

- إخضاع الجزء المضاعف إلى إنزيم القصر *MstI*.

- إجراء عملية الفصل الكهربى.

وتوضع مواقع الشرائط *bands* فى لوح الجيلاتين المبين فى الجزء (ب) من الرسم ما يلى :

١ - أن كلا من الأب والأم له ٣ شرائط. الأقرب منها هو للجين هو الذى حدثت به طفرة وبالتالي لم يثاثر بإنزيم القصر وحجمه $500bp$. أما الشريطان البعيدان فهما يحملان الجين الذى لم تحدث به طفرة وبالتالي تأثر بإنزيم القصر وانقطع إلى جزأين حجمهما $200bp$ و $300bp$. ومن ذلك يتضح أن كلا من الأب والأم خلطيان (Aa) وبالتالي لا تظهر عليهما الصفة المرضية.

٢ - فالوليد الأول له شريط واحد وهو قريب فى لوح الجيلاتين وحجمه $300bp$ وهو بالتالى للعادة الوراثية التى لم تتقطع بإنزيم القصر بسبب حدوث طفرة مزدوجة. فالوليد إذن نقى فى صفة المرض حيث تحركت المادة الوراثية للجنين (الأب) فى لوح الجيلاتين إلى الموقع نفسه ليكونا معا شريطا واحدا.

٣ - أما الجنين - موضوع البحث والطبيب اتخذ قرار بشأنه - فله شريطان بعيدان حجمهما $200bp$ و $300bp$ ، وهذا يعنى أن المادة الوراثية للجنين قد تقطعت بإنزيم القصر لأنه لم تحدث فى أى من الجينين طفرة، أى إن المادة الوراثية لكل جين قد تقطعت إلى جزأين حجمهما $200bp$ و $300bp$. إذن فالجنين محفوظ حيث إنه أخذ جيننا سليما من الأب وجيننا سليما من الأم، وبذلك فهو سليم بصورة نقية (AA) وبالتالي يكون القرار هو الإبقاء على هذا الحمل حتى تتم الولادة.

وسنرى فى الفصل السابع من الكتاب مقالا آخر يخص مرض التليف الكيسى *Cystic Fibrosis* وكيفية تشخيصه فى الأجنة بالطرق العملية للميولوجيا الجزيئية.

طريقة الكشف عن تنافج الجزيئات فى المادة الوراثية *DNA*

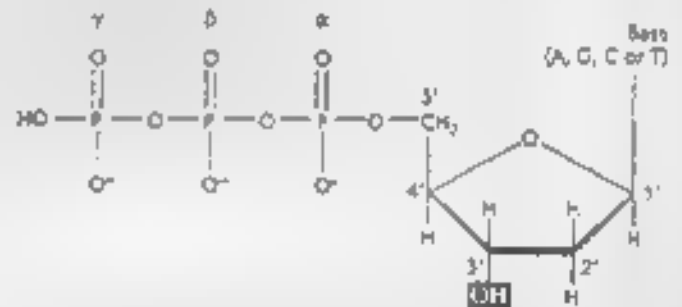
تكشف هذه الطريقة عن الطفرات الحادثة فى أنقواعد نيتروجينية المكونة للشفرات الوراثية، كما أنها تستخدم للكشف عن الجينوم.

وقد سبق أن أوضحنا أن حمض *DNA* هو مادة الوراثية وأن هذا الحمض يتكون الجزيء فيه من سلسلتين من جزيئات النيوكليوتيدات *Nucleotides* - وأنه من المنطوق أن كل جين عبارة عن عدد معين من تنافجات هذه النيوكليوتيدات.

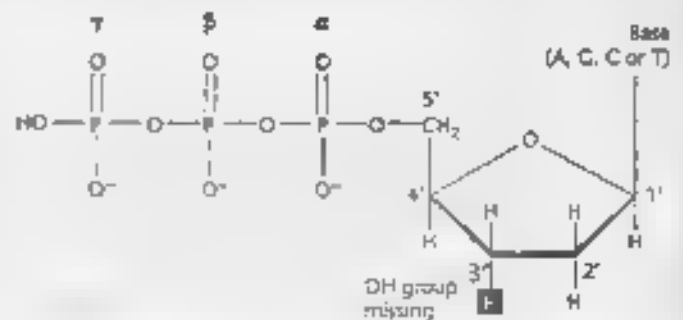
وعلى هذا فإن التعرف على تتابعات النيوكليوتيدات في جزيئات حمض *DNA* لكائن ما يعنى الكشف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن. ويقترب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبوقة في التحكم في الصفات المنورثة للكائنات.

طريقة سانجر *Sanger Method* :

يعتبر الكشف عن تتابعات النيوكليوتيدات في المادة الوراثية لكائن ما عملاً عسيراً وقيماً. وتعرف الآن عدة طرق لكشف تتابع النيوكليوتيدات في حمض *DNA* نذكر منها طريقة العالم الشهير (فريدريك سانجر) *Frederick Sanger* من جامعة كامبريدج. وكان (سانجر) قد حصل على جائزة نوبل في الكيمياء مرتين، الأولى في عام ١٩٥٨ عندما استطاع في عام ١٩٥٣ كشف ترتيب الأحماض الأمينية المكونة للإنسولين، والثانية حصل عليها في عام ١٩٨٠ لاكتنازه مع زملاء له طريقة لكشف تتابع الجزيئات المكونة لحمض *DNA* والتي سنعرضها هنا. وقد نشر ذلك في سلسلة من البحوث أذكر منها ما ورد في العدد (٩٤) لعام ١٩٧٤ من مجلة *J. Mol. Biol.* وفي العدد (٧٤) عام ١٩٧٧ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci.* وفي العدد (٢١٤) لعام ١٩٨١ من مجلة *Science*. وقبل أن نتناول طريقة (سانجر) لكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في حمض *DNA* أود أن أشير إلى نقطتين. فقد علمنا من قبل في موضوع تغاير البلمرة المتسلسل (*PCR*) أن تخافف حمض *DNA* يحتاج إلى وجود إنزيم *DNA-polymerase* وإلى بادئ *Primer* وإلى طرز (دي أوكسي نيوكلينيدات) *deoxynucleotides* الأربعة لتستخدم في بناء شريط *DNA*. ومن الجدير بالذكر أن ارتباط كل دي أوكسي نيوكلينوتيد جديد مع الدي أوكسي نيوكلينوتيد السابق عليه في السلسلة الجديدة مشروط على وجود (*OH*) متصلة مع ذرة الكربون رقم (٣) في جزيء السكر الداخل في تكوين الدي أوكسي نيوكلينوتيد السابق، فوجود مجموعة (*OH*) في الجزيء السابق ضروري لإضافة دي أوكسي نيوكلينوتيد جديد (شكل ٨٤).



Normal deoxynucleoside triphosphate (i.e. 2' deoxynucleotide)



Dideoxynucleoside triphosphate (i.e. 2',3' dideoxynucleotide)

(شكل ٨٤)

ترسم التالي للجزيء ذو التركيب الطبيعي

deoxynucleoside triphosphate

الرسم المبسط للجزيء الذي يستخدم لبناء شريط

الحمض النووي "DNA" ويتم تبسيط عليه

بمختلف مجموعة (*OH*) من عدد موقع (٣) ولذا يترك باسم

dideoxynucleoside triphosphate

ويعتمد طريقة (سانجر) على إجراء تضاعف المادة الوراثية بتوفير إنزيم *DNA polymerase* وبادئ مشبع *labelled Primer* وطرز الذى أوكسى نيوكليوتيدات *dideoxynucleoside triphosphates* الأربعة. ويشترط أن يكون ذى من البادى أو الذى أوكسى نيوكليوتيدات مشبعة حتى يمكن متابعة الجزيئات كما سنرى قيد بعد. وحجر الزاوية فى هذه التقنية هو أن يضاف قدر ضئيل من أحد مركبات الناي دى أوكسى نيوكليوتيدات *dideoxynucleotides* - ٣، ٢، ١ الأربعة - وهى :

dideoxythymidine triphosphate (ddTTP)
dideoxycytidine triphosphate (ddCTP)
dideoxyadenosine triphosphate (ddATP)
dideoxyguanosine triphosphate (ddGTP)

وميزة هذه المركبات هى عدم وجود مجموعة (*OH*) فى ذرة الكربون رقم (٣) فى جزيء السكر الخاص بها. فإذا ما ارتبط أى من هذه الجزيئات فى شريط *DNA* فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أى *dideoxynucleotide* لاحق. وبذلك تقف عملية نمو الشريط *DNA* عند هذا الحد.

ونحن من القول أن هذه المركبات الأربعة التوضيح أمثلها هذا سبق يتم إدخال أى منها فى الشريط الجديد التامى لحض *DNA* بعد فصل مجموعتى فوسفات من كل منها كما فى الحالة العادية. وفيها يبنى موجز بالخطوات الأساسية للكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية بطريقة سانجر *DNA-Sequencing*: (شكل ٨٥ أ ملون).

- باستخدام أحد إنزيمات القصر *A restriction enzyme* يتم تقطيع جزيء *DNA* إلى قطع *fragments* تتميز بأن لكل منها طرف يحمل نفس تتابعات الذى أوكسى نيوكليوتيدات، ولكن هذه القطع غير متساوية الطول بالطبع.
- لفصل هذه القطع من بعضها حسب طول كل منها من طريق الفصل الكهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين.
- تستخدم قطع حمض *DNA* من شرائط الجيلاتين *DNA-cloning*.
- تجرى مضاعفة *amplification* لكل مجموعة من قطع *DNA* على حدة باستخدام تقنية تضاعف البثيرة المنسل (*PCR*) وذلك فى وجود بادى *primer* والذى أوكسى نيوكليوتيدات الأربعة وكمية قليلة من أحد لداى دى أوكسى نيوكليوتيدات (وليكن *ddATP*). ومن الجدير بالذكر أن البادى يحتوى على مجموعة (*OH*) عند ذرة الكربون رقم (٣) لجزيء السكر مما يساعد على ارتباط أحد جزيئات النيوكليوتيدات المزود بها للتفاعل.

وبذلك سيبدأ تخليق شريط جديد أمام كل شريط قديم - وسيتوالى ترتيب النيوكليوتيدات الجديدة فى بناء الأشرطة الجديدة - ولكن عملية بناء أى شريط ستقف إذا أخذ جزيء (داى دى أوكسى نيوكليوتيد) فى بناء الشريط الجديد. وحدث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائيا ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة فى أطوالها ولكن كل منها ينتهى بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddATP* ويبدأ عند الموقع نفسه.

- نكرر الخطوة الأخيرة مع كمية أخرى من نفس قطع *DNA* ولكن يضاف إليها كمية قليلة من داى دى أوكسى نيوكليوتيد آخر (وليكن *ddTTP*) وعندئذ فإن الأشرطة الجديدة ستقف أطوالها أيضا وينتهى كل منها بالداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddTTP*.
- نكرر مرة ثالثة ثم رابعة باستخدام الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddCTP* ثم الداى دى أوكسى نيوكليوتيد *ddGTP*.

• تؤخذ قطع الـ *DNA* الناتجة عن العمليات المتتالية الأربع ويجرى لها فصل كهربائى باستخدام ألواح الجيلاتين، وهذا يتم بعمل أربع حفر *wells* متجاورة فى لوح الجيلاتين. ليوضع فى كل حفرة قطع *DNA* (الشكل الملون ٨٣) التى تنتهى شرائطها بأحد الداى دى أوكسى نيوكليوتيدات. ويعمل الجيلاتين، الممتد أمام كل حفرة ما يسمى حارة *heat* يؤدى الفصل الكهربائى إلى انقسام قطع الحمض النووى فى شرائط فى كل حارة فى الجيلاتين حسب أطوالها. وتعتبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات. ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات فى الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزيء *DNA* المستخدمة.

طريقة ماكسام وجيلبرت *Maxam and Gilbert Method*

تجدر الإشارة إلى أن ماكسام وجيلبرت *A. Maxam and W. Gilbert* من جامعة هارفارد كانوا قد ابتكروا طريقة أخرى للكشف عن تسلسل النيوكليوتيدات في الحمض النووي *DNA* ونشروا بحثهما في العدد ٧٤ لعام ١٩٨٠ من مجلة *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* وتتحدد طريقة ماكسام وجيلبرت في الخطوات الآتية (شكل ٨٥ ب ملون):

- ١ - إكثار الجزء من الحمض النووي *DNA* المراد معرفة تسلسله.
- ٢ - وسم *labeling* أحد طرفي قطع الحمض النووي بعنصر مشع وليكن *³²P*.
- ٣ - تقسيم أجزاء الحمض النووي إلى أربع مجموعات.
- ٤ - استخدام مواد كيميائية معينة تخضع أجزاء الحمض النووي إلى تحلل كيميائي *Chemical degradation* وفق ضوابط معينة كما يلي:

• إخضاع المجموعة الأولى من قطع الحمض النووي *DNA fragments* إلى تحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائياً قبل القاعدة النيتروجينية *G*. سيُنتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *G* التي انكسرت قبلها قطعة الحمض النووي.

• إخضاع المجموعة الثانية من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائياً قبل أي من القاعدتين *A+G* سيُنتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *G* أو القاعدة *A* التي انكسرت قبل أي منهما قطعة الحمض النووي.

• إخضاع المجموعة الثالثة من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائياً قبل القاعدة النيتروجينية *C*. سيُنتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك حسب موقع القاعدة *C* التي انكسرت قبلها قطعة الحمض النووي.

• إخضاع المجموعة الرابعة من قطع الحمض النووي لتحلل كيميائي يؤدي إلى كسر هذه القطع عشوائياً قبل أي من القاعدتين *C+T* سيُنتج عن ذلك قطع *DNA* متفاوتة الأطوال وذلك على حسب موقع القاعدة *C* أو القاعدة *T* التي انكسرت قبل أي منهما قطعة الحمض النووي.

ويلاحظ أنه في جميع الحالات يتم كسر كل قطعة *DNA* في موقع واحد فقط وإن كل جزء ناتج يمتد من الطرف المشع حتى القاعدة النيتروجينية التي تسبق مباشرة القاعدة التي دمرت في عملية التحلل الكيميائي.

• - يجري تفريد كهربى على لوح جيلاتيني *radioelectrophoresis* للمجموعات الأربع من قطع الحمض النووي *DNA* بعد تمام إجراء التحلل الكيميائي.

سوف تنفصل قطع كل مجموعة من بعضها حسب أطوالها فتكون شرائط *bands* يمكن مشاهدتها بتطبيق تقنية الإشعاع الذاتي *autoradiography* حيث إن قطع الحمض النووي مشعة كما سبق القول. ومن المتوقع بالطبع أن كل الشرائط *bands* التي سنشاهدها في الحارة *G* ستكون موجودة في الحارة *A+G*، كما أن كل باندات الحارة *C* ستكون موجودة في الحارة *C+T*. ويمكن بذلك قراءة تتابع النيوكليوتيدات برصد مواقع الباندات في الحارات الأربع على لوح الجيلاتين.

ملحوظة: القاعدة النيتروجينية المرتبطة بالعنصر المشع يتمزق إصراً في هذه التقنية لأن تحلل قطعة الحمض النووي قبل هذه القاعدة سيؤدي إلى عدم وجود مادة وراثية مرتبطة بالعنصر المشع وبالتالي عدم وجود شريط على لوح الجيلاتين.

استخدام مجسات الحمض النووي (*DNA Probes*) للكشف عن تسلسل معين من الجزيئات،

هي قطع من شريط واحد من حمض *DNA*، يتكون كل منها من تتابع معين من النيوكليوتيدات تحمل النظم المشع *(³²P Isotope)*، وتجهز هذه المجسات للارتباط (أو لتكوين *hybridization*) مع شريط *DNA* ذي تتابعات نيوكليوتيدات متعكبة *Complementary Sequence* يستهدف التحقق من وجوده. ويوضح الشكل الملون (٨٦) عند أعلاه شريط المجس محتوياً التقدير

المشع. ويوضح الشكل أيضا قطعاً من شريط حمض *DNA* التي يطلب البحث عند أخذها. وفي أسفل الشكل نجد العجس قد تهجن مع قطعة معينة - تون بقية القطع - وهي القطعة التي تحتوي على تنابع نيوكليوتيدات متبعة لتلك التي يحلها العجس. ويتم التعرف على القطعة المطلوبة والعجس المرتبط بها عن طريق تقنية خاصة يتم به الكشف عن المواد المشعة تعرف باسم (التشعيع الذاتي) *Autoradiography*. وغنى عن البيان أنه كلما كان العجس يحتوي على عدد أكبر من لتتابعات كانت قدرته أكبر على الارتباط (فقط) بالشريط المطلوب.

وتعرف ثلاثة طرق من مجسات *DNA* :

(أ) حمض *DNA* المتمم (*cDNA*) *Complementary DNA*

وهي أجزاء من حمض *cDNA* تم الحصول عليها باستخدام إنزيم النسخ العكسي *Reverse Transcriptase* أمام شريط *m-RNA*؛ وعلى ذلك فالعجس يتكون من لتتابعات حمض *DNA* الموجودة في النسخ العروقة باسم إسكوانات *cDNA* فقط، ويتراوح طول العجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(ب) مجسات جينومية *Genomic Probes*

وهي قطع من حمض *DNA* تحوي إسكوانات *trans* أو إنقرونات *introns* وقد لا تحتوي جينات محددة. ويتراوح طول العجس من بضعة مئات إلى عدة آلاف من النيوكليوتيدات.

(ج) مجسات قليلة النيوكليوتيد *Oligonucleotide Probes*

وهي تتكون من عدد يتراوح بين 20 - 30 نيوكليوتيد.

ويوضح الشكل الثون (٨٧) استخدام عجس لمنطقة من حمض *DNA* مصابة بطفرة جين مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia* وعجس آخر للمنطقة نفسها من الحمض المتورى غير الطافر (الطبيعي). وذلك لتتبعين مع نفس المنطقة من الحمض النسوي في المادة الوراثية لثلاثة أشخاص. وبالنسبة فإن العجس الذي يحمل الطفرة سيتتبع مع العجين المصاب بالطفرة. أما العجس الذي لا يحمل الطفرة فإنه سيتتبع مع العجين السوي.

ويوضح الرسم لوح جيلاتين استخدم للفصل الكهربى للعينات - من الأفراد الثلاثة - التي هجنت مع العجس الطبيعي ؛ ولوح جيلاتين آخر استخدم للفصل الكهربى للعينات - من نفس الأفراد الثلاثة - هجنت مع العجس الذي يحمل طفرة الأنيميا المنجلية وتوضح دراسة لوحى الجيلاتين أن :

• الفرد رقم (١) يحمل جينين طبيعيين حيث أنه لم يظهر له شريط في لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي تم تهجينها مع عجس يحمل الطفرة، بينما ظهر له شريط في لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي هجنت مع عجس سوى (للعجين الطبيعي).

• الفرد رقم (٢) يحمل جينين لمرض الأنيميا المنجلية حيث لم يظهر له شريط في لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي هجنت مع عجس سوى، بينما ظهر له شريط في لوح الجيلاتين الخاص بالفصل الكهربى للعينات التي هجنت مع عجس سوى (للعجين الطبيعي).

• الفرد رقم (٣) يحمل جيناً طبيعياً وجيناً للأنيميا المنجلية حيث ظهر له شريط في كل من لوحى الجيلاتين.

طريقة سترن لالتقاط حمض *DNA* *Southern Blotting*

تهدف هذه الطريقة إلى التعرف على جزء معين من حمض *DNA* يحمل لتتابعات معينة في تحفيز دائم. وقد ابتكر هذه الطريقة الباحث إدوارد سترن *Edward Southern* من قسم علم الحيوان في جامعة إدنبرة في سكوتلند ونشرها في مجلة *J.Mol. Biol.* عام ١٩٧٥. وفيما يلي خطوات عمل هذه الطريقة: (شكل ثون ٨٨)

• يجرى هضم المادة الوراثية بواسطة إنزيم قصو *Restriction enzyme* وبذلك يتم فكسيراها إلى قطع صغيرة منها القفصة المطلوب تحديدها.

• يجري فصل كهربائى جيلاتينى *gel electrophoresis* لهذه القطع فتكون شرائط على لوح الجيلاتين *gel* يحتل كل منها موقعه حسب طوله.

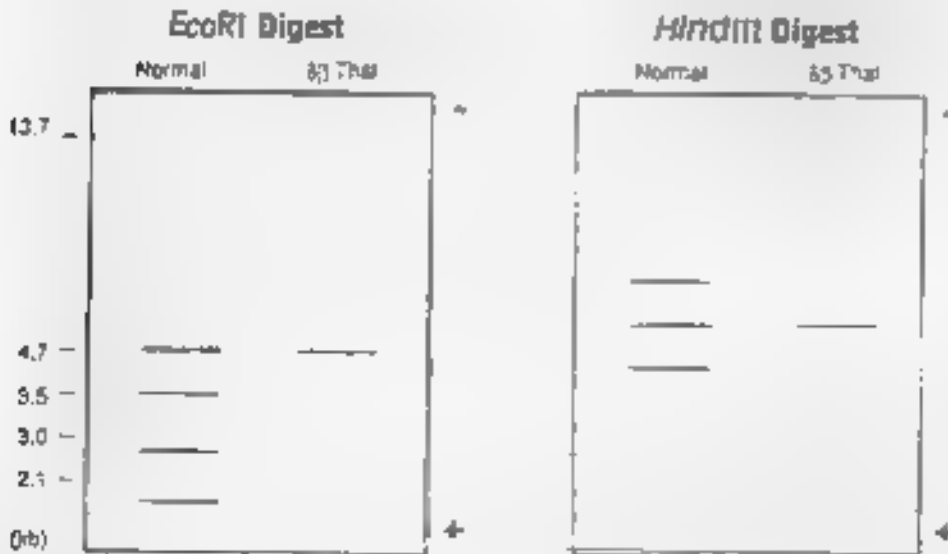
• تؤخذ صورة للوح الجيلاتين وعليه شرائط حمض *DNA*.

• يغمز لوح الجيلاتين فى محلول قلوئى (أيدروكسيد صوديوم) ويغسل ذلك على فصل الشريطين المكونين لقطع حمض *DNA* عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم *Denaturation*. حيث تصبح المادة الوراثية على شكل شرائط *Strands*.

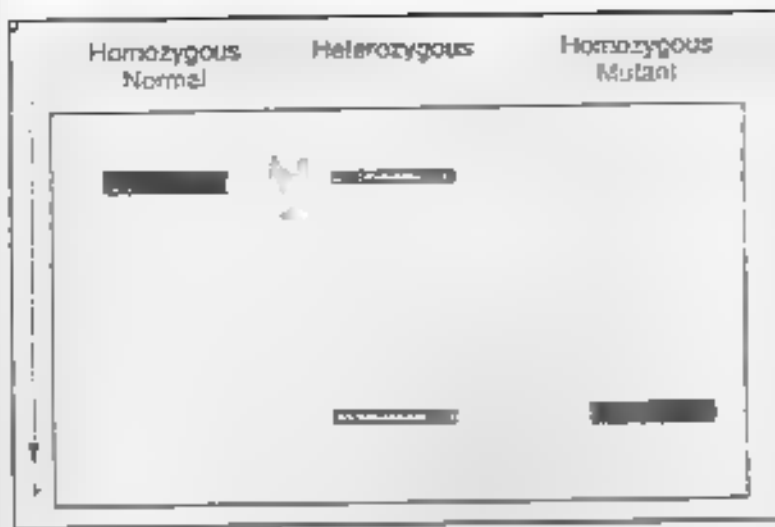
• يتم التقاط شرائط حمض *DNA* أى نقلها من لوح لجيلاتين إلى لوح من نيترات السيلولوز *Cellulose nitrate filter* فيما يعرف باسم (التقاط سوزن) *Southern blotting*. وفى هذه الطريقة تغمز أطراف ورقة ترشيح مغمز فى صينية تحتوى على سائل معين، ثم يوضع فوقه لوح الجيلاتين الذى تتبع عليه شرائط حمض *DNA*. ويوضع لوح نيترات السيلولوز فوق لوح الجيلاتين. ثم يوضع فوق لوح السيلولوز زئبق من ورق الترشيح المغمز يعلوها ثقلا زئبقه حوائى كيلو جرام واحد، فتنتقل بذلك شرائط حمض *DNA* إلى لوح نيترات السيلولوز تحت تأثير الحركة المساعدة للمحلول من خلال ورق الترشيح.

• تعمل شرائط حمض *DNA* على لوح نيترات السيلولوز بمحضر *probe* من شريط *DNA* الموسوم بالفوسفور المشع والذى يحمل التتابعات المكتملة لأحد شريطي جزيء *DNA* المواد البحث عنه. وبذلك يتم تهجيته *Hybridization* أى اتحاده معه إن وجد. يفصل لوح السيلولوز لإزالة المجسمات غير المرتبطة. يستطيع الباحث مشاهدة موقع الجزيء انهيجن وذلك باستخدام الضوء فوق البنفسجى. كما يمكن تصويره بفيلم أشعة إكس.

وفى النهاية تجرى مشاهدة موقع هذا الجزيء مع شرائط *DNA* التى سبق التقاط صورة لها وهى على لوح الجيلاتين. ولعل القارئ يلاحظ أن اسم العالم الذى ابتكر هذه الطريقة *Southern* يعنى (الجنوبى). ومن الطريف أن تسمية بعض التقنيات الأخرى ارتبطت باسم هذه التقنية. فبيناك تقنية سميت (الالتقاط الشعاعى) *Northern blotting* وهى خاصة بحمض *RNA*، كما أن هناك تقنية تعرف باسم (الالتقاط الغربى) *Western blotting* وهى خاصة بالبروتينات. وتجدد الإشارة إلى أن اسمى هاتين التقنيتين هما تعبيران رمزىان شاعا فى التعامل *Laboratory Jargon*. ولهم هذا غريرة لشرح تفصيلات هاتين التقنيتين ويوضح شكل ٨٩ تجربتين أجريتا على الجلوبين السوى والجلوبين المنساب بالثلاسيميا (دلتا وبيتا) فى كل تجربة، حيث تم إخضاع الجلوبيين فى التجربة الأولى لإنزيم *EcoRI* وفى التجربة الثانية لإنزيم *HindIII* وفى كل تجربة اخضع نظام الشرائط *DNA* فى الحالة السوية عن الحالة المروضة.



(شكل ٨٩)
إظهار حمض *DNA* من لود مصاب
بالثلاسيميا (دلتا وبيتا)، وحمض *DNA*
من شخص سدى صرنا لهضم بإنزيم
EcoRI وبتا آخرى بإنزيم *HindIII*
نظام الشرائط يختلف باختلاف إنزيم
المحضر المستخدم



(شكل ٩٠)

تصور في الجداولتين معنى شرائط *Alu* يمكن التمييز عن طريقها بين الأفراد الذين يحملون الجين السوي وبين المزدوجة (تلك). والأفراد الذين يحملون جين مرض بصورة خفيفة (مطلقة)، والأفراد الذين يحملون جين مرض بصورة شديدة.

وفي كل تجوية تم استخدام إنزيم القصر ثم الفصل الكهربائي على ألواح الجيلاتين ثم إجراء النقاط سيزرد على ألواح نيترات سيلولوز تعرف في خطوة تالية لمحتول قوى تلك شريطي أجزاء الحمض النووي *DNA* عن بعضها البعض. وفي خطوة تالية استخدم مجس (مشع) مكمل لجين الجنوبيين. ويوضع تعوير هذه الألواح الشرائط التي تهجنت مع المجس في كل حالة.

ومن الجدير بالذكر أن أول حالة يتم تشخيصها لمرض وراثي أصاب جنينا بشريا عن طريق تحديد الجين الطافر كانت لمرض ألفا ثلاسيميا. وكان ذلك في عام ١٩٧٦ على يد العالم *فلك* وزملائه ثم أجروها بعد ذلك على جنين مصاب بالأنيميا المنجلية في عام ١٩٧٨.

ويوضح شكل ٩٠ إمكانية التفرقة بين وجود جين طبيعي (سوي) بصورة مزدوجة (تلي)، ووجوده بصورة طفيفة (سوي/طافلي)، ووجوده بصورة ثلثة طافرة وذلك في حالة أن تطور الجين يرجع إلى فترة نقطة.

التقنية (تعدد أطوال قطع القصر) *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*

تعرف هذه التقنية اختصاراً بكلمة (رقلب)، وهي تعتمد على وجود اختلاف بين الأفراد من حيث المواقع التي تعمل عندها إنزيمات القصر في المادة الوراثية مما يترتب عليه اختلاف أطوال قطع حمض *DNA* الناتجة عن المعاملة الإنزيمية. وينشأ اختلاف مواقع القطع التي يحمل عنده الإنزيم في الأفراد نتيجة حدوث طفرات في طرز النيوكليوتيدات في مواقع معينة. بعد ذلك يجري فصل لقطع *DNA* باستخدام الفصل الكهربائي على ألواح الجيلاتين *gel electrophoresis*. ثم يتم انقراط شرائط حمض *DNA* من لوح الجيلاتين إلى لوح نيتروسيلولوزي *nitrocellulose filter* وهي التقنية المعروفة باسم (انقراط سزرن *Southern blotting*)، ثم يعامل لوح النيتروسيلولوز بواسطة مجس *probe* ومهترتب على ذلك تهجن *hybridization* المجس مع أطوال مختلفة من قطع *DNA* في المعينات المختلفة، ويظهر ذلك في صور لوح النيتروسيلونوز التي تنشط بأفلام أشعة (X)، وبالضبط يستدل على اختلاف أطوال قطع *DNA* عن طريق اختلاف مواقع الشرائط.

ويوضح (شكل ملون ٩١) قسمتين متناظرتين من حمض *DNA* كل منهما من فرد مختلف وطول كل منهما (٩) كيلوبيز (الكيلو بيز يساوي ألفاً من أزواج النيوكليوتيدات). حيث يقوم إنزيم القصر *BamHI* بقطع الجزئ، رقم (A) عند ثلاثة مواقع في التسايع *GGATCC*؛ فينتج لدينا قطعتان الأولى طولها (٤) كيلوبيز؛ والثانية طولها (٨) كيلوبيز. أما الجزئ رقم (B) فقد حدثت به طفرة في الموقع الأوسط فبمرت التسايع عنده إلى *GGGTCC* مما جعل إنزيم *BamHI* لا يعمل عند هذا الموقع، وبالتالي سينتج عندها قطعة واحدة طولها ٨ كيلوبيز.

ويستخدم المجس على لوح انيتروسيلوليوز فإنه في الجزىء رقم (A) مرتبط مع قطعة من جزىء DNA طولها 4 كيلوباز،
 لكنه في الجزىء رقم (B) مرتبط مع قطعة من جزىء DNA طولها 9 كيلوباز. وبالتالي فإن كل قطعة سيكون لها موقع مختلف
 على لوح انيتروسيلوليوز، وبهذا تستخدم هذه التقنية في التمييز بين القرين. وتجرى هذه التقنية عادة باستخدام عدد من إنزيمات
 تسمى لاندازاد فعاليتها.

ويوضح شكل ٩٢ (ملون) جين حالة مرضية أعطى الرمز (D) وهو جين سائد عنى الجين الطبيعي (WT) وفي هذا
 بلد نجد الجين (D) مرتبطا بـ *linkage* بحدوث RFLP. ومن هنا فالشخص الخلط في الحالة المرضية سيمطى شريطا يمثل الجزء
 كـ من المادة الوراثية R. وشريطا آخر للقطعة R من المادة الوراثية للجين الثانى التى تحمل الجين الممرض. أما الشخص
 سوى ففيه الجينان الطبيعيان يفيم منهما تأثير RFLP وبالتالي سيعطيان شريطا واحدا.

وتتضمن خطوات العمل على إجراء التقاطع سون Southern blotting لتحديد المادة الوراثية على لوح filter، ثم إجراء تهجين
 hybridization مع مجس مشع، ثم يتم تصوير اللوح filter بأشعة إكس لتظهر الشرائط على الفيلم.



الفصل السادس

الأمراض الوراثية

سبق أن ذكرنا أن الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان يقدر عددها بالآلاف. وتعد الإشارة هنا إلى أن الخلل في جين واحد (قد) يسبب العديد من الأعراض الرضية *manifest effect* وليس عرقاً واحداً كما قد يظن البعض. كما أن هذه الأمراض قد لا يكون بين بعضها علاقة *pleiotropic*. ففي عرض مارقان *Marfan Syndrome* الذي سنتناوله في هذا الفصل والذي يرجع إلى جين سائد تظهر على المصابين الأعراض الآتية:

- *Long hands with slender, spidery fingers* - طول اليدين المزدتين بأصابع نحيلة عنكبوتية
- *Fall with long face and slender bones* - طول الجسم مع طول الوجه ونحول العظم
- *Spinal anomalies (kyphosis, scoliosis, hemivertebrae)* - تشوهات بمظام العمود الفقري
- تشوه عظمي اللوح واتحاد القفص الصدري شكل ذلك الخاض بالحمام وتقرس سقف الحلق
- *Winged scapulae, pigeon chest- arched palate* - ضعف بناء عضلات الجسم
- *Poorly developed body muscles* - نقص في الدهون تحت الجلد
- *Deficiency of subcutaneous fat* - مرونة زائدة للمفاصل
- *Hypermobility of joints* - عدد كبير من التشوهات في تركيب العين
- *Subluxation of the lens- hipus- cataract- buphthalmos- megalocornea- high myopia or high hypermetropia- miotic pupil- coloboma of the lens- coloboma of the macula- proptis* - تشوه الأذن
- *Deformed ears* - أمراض القلب
- *Heart diseases* - شق سقف الحلق
- *Cleft palate* - كبير حجم اللسان
- *Macroglossia* - التصاق الأصابع
- *Syndactyly* - صغر حجم الأعضاء التناسلية أو كبرها
- *Hypogenitalism or hypergenitalism* - انشقاق فقرات العمود الفقري
- *Spina bifida* - تعدد الثديية
- *Supernumerary mammae*

ومن ناحية أخرى فإن أعراض الحالة الرضية الناشئة عن جين ما قد تختلف بين الأفراد. وقد يعزى ذلك إلى أن الجين يعمل في وسط مجموعة كبيرة من الجينات الأخرى للفرد. كما يعمل في ظل ظروف بيئية متباينة. ففي المثال السابق (عرض مارقان) لا تظهر كل الأعراض السابقة في الفرد نفسه. كما تختلف درجة شمول هذه الأعراض بين الأفراد. وفي مثال آخر نجد في الحالة المرضية المعروفة باسم (صغر العين *microphthalmia*) أعراضاً أخرى تصيب الأفراد مثل عمى القرنية والعدسة وغياب القرصية. كما أن الذكور يكونون عمياناً. ويلاحظ هنا أن بعضهم يكون مصاباً بقصور عقلي والبعض الآخر يكون لديهم ذكاء طبيعي. (وترجع هذه الحالة إلى جين متنح متبسط بكموسوم الجنس X).

وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *retinitis pigmentosa* نجد بعض الأفراد معابين بمجموعة عدسة العين *cataracts* ، والبعض الآخر غير معاب. وفي الحالة المرضية المعروفة باسم *brachydactyly* نجد أصابع أيدي المعابين غير مكتملة وقصيرة، إلا أن بعض الأفراد المعابين نجد لديهم التصلب بين بعض الأصابع *Syndactyly* وتمتد العائلة لتشمل أصابع أقدامهم.

وقد تجاوزت جهود العلماء على مدى عقود طويلة لتكشف عن آليات حدوث الأمراض الوراثية وطرق تشخيصها والبحث عن إمكانية تجنبها والتخفيف من آثارها. ويوضح الشكل الثامن (٩٣) رسماً للمجموعة الكروموسومية في الإنسان موقعا عليها جينات بعض الأمراض الوراثية والمشاكل الصحية الناتجة في كل حالة. ويتناول هذا الفصل استعراضاً لبعض الأمراض الوراثية التي تصيب الإنسان موزعة في مجموعات.

وتجدر الإشارة إلى أن التوزيع الوارد في هذا الفصل من الكتاب لهذه الأمراض إلى مجموعات لا يعني دائماً وجود حدود فاصلة بين هذه المجموعات. فالمجموعات هنا مجرد اجتهد لتسهيل المقابلة على القارئ، فكثيراً ما سنجد مرضاً وراثياً واحداً يمكن وضعه في أكثر من مجموعة واحدة.

أولاً: أمراض وراثية تنشأ عن تغير في أعداد الكروموسومات.

ترجع هذه الحالات في الإنسان عادة إلى نقص أو زيادة كروموسوم واحد في خلايا الفرد فيصبح عدد الكروموسومات في خلايا جسمه (٤٥) أو (٤٧) ويعرف الخلل في عدد الكروموسومات باسم *Aneuploidy*. وكما سبق القول فإن سبب ذلك حدوث اضطراب عند حدوث الانقسامات الخلوية التي تؤدي إلى تكوين الخلايا التناسلية. ويعرف هذا الطراز من الانقسامات باسم (الانقسام الاختزالي *Meiosis*). فبدلاً من أن ينتج كل كروموسوم من كل كروموسومين متشابهين إلى خلية من الخليتين الناتجتين من الانقسام، فإنهما يذهبان معاً إلى إحدى الطليتين، وينتج عن ذلك خلية يزيد فيها عدد الكروموسومات وخلية أخرى ينقص فيها عدد الكروموسومات. ويعني ذلك أن الكروموسومين المتشابهين لا يتفصلان عن بعضهما، ويعرف ذلك باسم (عدم فك الارتباط *Non-disjunction*). فإن حدث وشاركت خلية تناسلية تعمل هذا الاضطراب في عملية الإخصاب نتج لدينا زوجات به خلل كروموسومي، وبالتالي تعمل خلايا الفرد الناتج من الخلل. وفيما يلي أمثلة للأمراض الناشئة عن هذه الآلية:

(١) تغير في عدد كروموسومات النقي (الجنس).

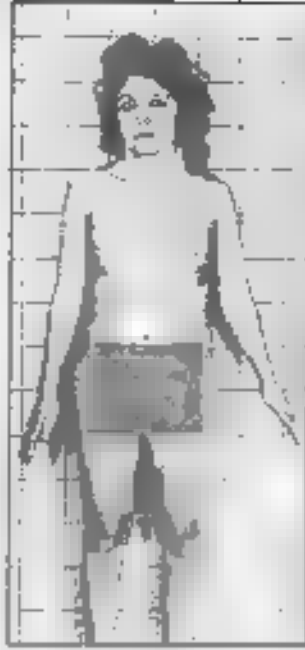
في أغلب الحالات يشمل هذا التغير أعداد الكروموسوم *X*، وعلى ذلك فإن النمط الظاهري لتواجد جسم يار يتغير (راجع الفصل الأول). ويساعد الكشف عن جسم يار في تحديد حالات الشذوذ الكروموسومي المتعلقة بكروموسومات الجنس. ولهذا الغرض، تؤخذ خلايا من بطانة الم للتحليل في جسم يار. أو تفحص خلايا الدم البيضاء من طراز الخلايا مشككة النواة *Polymorphonuclear* حيث يوجد جسم يار على شكل مغرب *Drumstick* منخر بالنوات.

١ - عرض كليفنفلتر *Klinefelter's Syndrome*

وهي حالة تصيب الذكور وفيها يبلغ عدد الكروموسومات في كل خلية جسمية ٤٧. وذلك بسبب كون كروموسومات الجنس ثلاثة *XXY*. وهذا يظهر جسم يار *Bar body* في خلايا هؤلاء الذكور. ويلاحظ في هؤلاء الأفراد صغر حجم الخصي في البالغين. والمسائل المنوية لديهم يتكاثر يكون خالها من الحيوانات المنوية، والأنتيبويدات المنوية في الخصية تبدو تالفة. ويلاحظ في هؤلاء الذكور كبير حجم الثديين وفترة نمو الشعر في منطقة الصدر والذقن. بينما يتركز نمو الشعر في منطقة العانة وذلك على شكل مثلث (الشكل الأنثوي). وفضلاً على ذلك يصاب الفرد بمشاشة العظام *Osteoporosis*، ومعدل ذكاء *IQ* منخفض قليلاً. كما يعمل الفرد إلى طول القامة (شكل ٩٤).

وهناك حالة أخرى تكون فيها الكروموسومات الجنسية للذكر *XXY* يقال إن أصحابها يتصرفون بالأنثى. ومن المثير للدهشة أن الانقسام الاختزالي في خصي هؤلاء الذكور ينتج حيوانات منوية على الطريقتين *XY* و *X*. ذلك أن الكروموسوم *Y* الزائد لا يعمل في الخلايا التناسلية (الجاميطات). وبالتالي لا ينتج لدى هؤلاء حيوانات منوية *YY* (أو *XY*).

٢- عرض تيرنر *Turner's Syndrome*:



(شكل ٩٥)

امرأة مصابة بالمرض الوراثي
Turner Syndrome



(شكل ٩٦)

رجل مصاب بالمرض الوراثي
Klinefelter Syndrome

وهي حالة تصيب الإناث حيث يبلغ عدد الكروموسومات في الخلية الجسمية ٤٥ فقط وذلك بسبب نقص كروموسوم (X) لديهن، ويرمز لهن عادة (XO)، أي يكون لديهن كروموسوم (X) واحد. وبالتالي لا يوجد في خلاياهن جسم يار. وفي هؤلاء الإناث يكون الجهاز التناسلي غير ناضج، كما يلاحظ صغر حجم الرحم وقتئذ مولد، كما أن هؤلاء الإناث لا يحضن. وتجد في موقع كل مبيض كتلة من النسيج الضام. وقد يصاحب الحالة صمم وحبوب في الشريان الأورطي. ومن الشكل الخارجي غالباً ما تلاحظ وجود امتدادات جناحية الشكل عند الزاوية بين الرقبة والكتفين. كما تميل المصابات إلى قصر القامة. كما يلاحظ اتساع الزاوية بين الفراعين والجسم عند مد الفراعين بمحاذاة الجسم. كما يبدو شكل الإصبع الرابع باليد *metacarpal IV* قصيراً. وتظهر أظافر أصابع اليد صغيرة الحجم، وتظهر على الجلد بقع صفيرة بنية اللون. كما يلاحظ صغر حجم الثديين وتباعد حلمتيهما عن بعضهما بشكل ملحوظ (شكل ٩٥).

وهناك حالة أخرى تصيب الإناث تكون فيها كروموسومات الجنس (XX) ولا تبدو عليهن أعراض غير طبيعية. وينتج عنهن بويضات تحمل كل واحدة منها كروموسوما (X) واحداً وبالتالي فهن لا يورثن الحالة لتجول اللاحق.

(ب) تغير في عدد الكروموسومات الجسمية:

في أغلب هذه الحالات يزيد عدد الكروموسومات بمضار كروموسوم واحد. وبذا يوجد في الخلية ٣ كروموسومات متشابهة، وهو ما يعرف باسم *Trisomy*. وفيما يلي أمثلة لهذه الحالات غير السوية:

١- عرض داون أو للتفجولية *Down Syndrome (Mongolism)*:



(شكل ٩٦)

طفل مصاب بالمرض الوراثي
Down Syndrome

وصف هذه الحالة بالتفصيل لأول مرة طبيب إنجليزي هو *John Langdon Down* وذلك في عام ١٨٦٦. ومن أعراض هذه الحالة الشخف العقلي وعدم النضج الجنسي. وتقلص الفجف المولوي للعين بشكل يشبه الحالة في السلالة المتفجولية (شكل ٩٦) بالإضافة إلى وجود بعض التشوهات في الأذن واللسان والقلب وتضخم القولون والأصبع الكبير في القدم، واتساع المسافة بينه وبين الأصابع الأخرى. وتشوه عظم الحوض ونقص عدد الضلوع. وكان العالم *Cummings* أول من أشار في عام ١٩٣٩ إلى اختلاف الخطوط الدقيقة براحة اليد وأسفل القدم لدى المرضى بعرض (داون).

ويرجع هذا المرض الوراثي إلى عدم فك الارتباط *Non-disjunction* للكروموسوم رقم ٢١ حيث يوجد في الخلايا الجسمية للمصاب بعرض داون عدد ٣ كروموسومات من الكروموسوم رقم (٢١). والمرأة المصابة بهذه الحالة تنجب طرازين من البويضات أحدهما

بويضات تحتوي على كروموسومين ٢١ وإذا أخصيت نتج زوجات يعطى قرناً سليماً.
رقم ٢١ (بويضات سوية) وإذا أخصيت نتج زوجات يعطى قرناً سليماً.

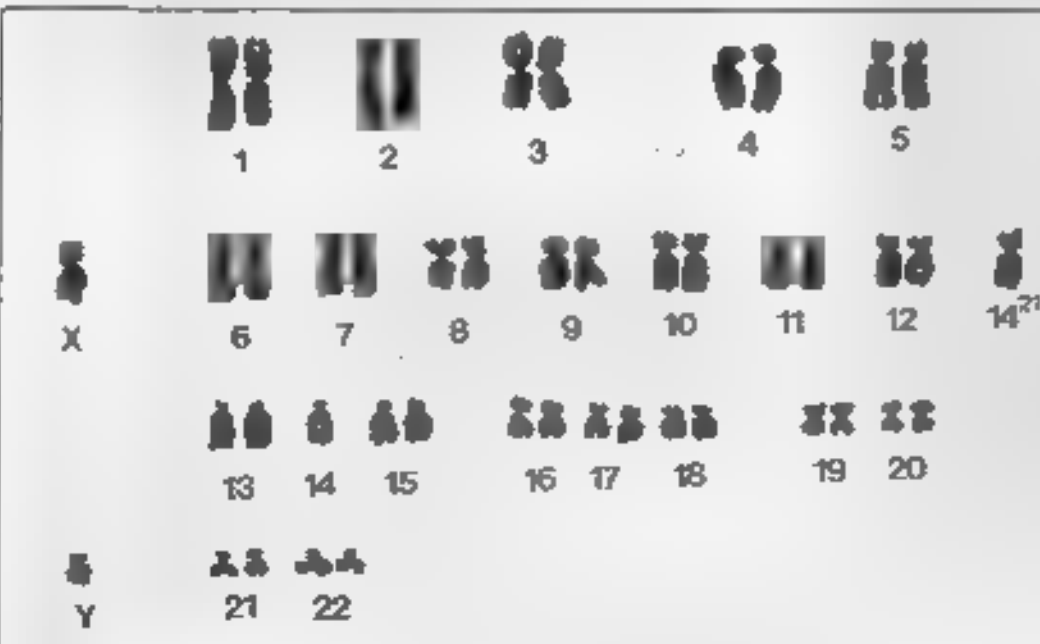
ويشاهد في بعض الحالات ارتباط الكروموسوم رقم ٢١ الزائد مع أحد الكروموسومين رقم ١٤ فيما يعرف باسم الانتقال (*Translocation*)، وبهذا يمتد ظاهرة أن عند الكروموسومات لم يتغير (٢٣ زوجاً) (شكل ٩٧).

وقد لوحظ أن نسبة إنتاج أطفال بهذه الحالة المرضية تكثر كلما تقدم عمر الأم. فقد قدر أن نسبة وجودها بين الأطفال لأمهات قبل سن الثلاثين هي ١ : ٢٠٠٠، بينما تكون هذه النسبة ١ : ٢٥٠ بعد سن الخامسة والثلاثين، وتقدر إلى ١ : ٥٠ بعد سن الخامسة والأربعين.

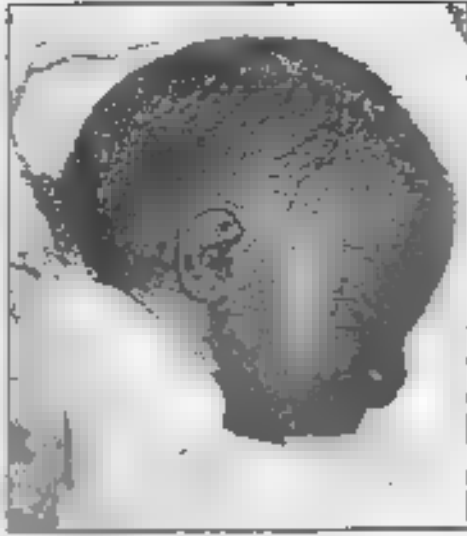
ويفسر بعض العلماء ذلك بأن الأم المتقدمة في العمر تكون أكثر عرضة للعوامل البيئية الضارة بحكم طول مدة تعرضها لهذه العوامل، كما يفسرها البعض الآخر بأن فيسيولوجية جسم الأم تكون بالضرورة أقل كفاءة مع تقدم عمرها بصورة تؤدي إلى اضطراب في الآليات التي تحكم عمل خلايا الجسم بما فيها البويضات التي تنزلها مما يسبب فشل فك الارتباط الكروموسومي للكروموسوم رقم ٢١.

ومن المعروف أن البويضة في قناة البيض تكون في المرحلة الاستوائية للانقسام الاختزالي الثاني وأنها لا تكمل خطوات الطور الانفصالي والطور النهائي إلا بعد دخول الحيوان المنوي فيها. كما أنه من المعروف أن البويضة تكون صالحة لأن تخصب لمدة ٢٤ ساعة على الأكثر منذ نحررها من البيض. وأن حياة الحيوانات المنوية داخل قنوات الأنثى تستمر لمدة يومين أو ثلاثة على الأكثر.

وفي تفسير لشروع حالة المنجولية في السيدات المتقدمات في السن قال العالم *James German* وآخرون (١٩٦٨) بأنه كلما كان إخصاب البويضة مبكراً عقب نحررها من البيض، استكملت خطوات الانقسام الاختزالي بصورة طبيعية وتحقق ضمان توزيع سليم للكروموسومات. أما إذا تأخر الإخصاب إلى الساعات الأخيرة من الـ ٢٤ ساعة، فإن ذلك يعطي فرصة لحدوث طور انفصالي شاذ يشمل عدم انفصال للكروموسومين رقم ٢١ مما يسبب حالة المنجولية. ولضمان حدوث إخصاب فور دخول البويضة إلى قناة البيض فإنه يجب توفر الحيوانات المنوية في هذه اللحظة. وقد قام العالم جيمس جيرمان بالربط بين ذلك وعمر الزوجة لتفسير شروع المنجولية في الزوجات متقدمات السن وعدم شيوعه في الزوجات صغيرات السن. وبمعنى آخر فإن تباعد اللقائات الزوجية



(شكل ٩٧) تخطيط كروموسومي *Karyotype* لرجل مصاب بالمرض الوراثي *mongolian* لاحظ أن الكروموسوم الزائد (٢١) مرصع بالكروموسوم رقم (١٤) وهذا يبدو عند الكروموسومات لم يتغير ظاهرياً



(شكل ٩٨)

طفل مصاب بعرض إدوارد

الذي يحدث عادة مع تقدم عمر الزوجة يعطى قوتاً أكبر لإخصاب البويضة في ساعاتها الأخيرة مما يزيد فرص حدوث عرض (داون). وذلك على عكس الزوجات صغيرات السن.

٢ عرض إدوارد Edward Syndrome:

لدى المصابين بهذا العرض كروموسوم زائد رقم (١٨) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلاً من ٤٦. ومعظم المصابين بهذا العرض من الذكور. ومن الأعراض الخارجية لأصحاب هذه الحالة تراكب أصابع اليد فوق بعضها عند قبضها - واستطالة الرأس (شكل ٩٨) وبعض الخصائص غير العادية في الفم والأنف وصيوان الأذن ومعدة الإصبع - بالإضافة إلى مقاعب في القلب والكلى. وغالباً يموت الطفل المصاب بهذه الحالة بعد شهر قليلة من ولادته.



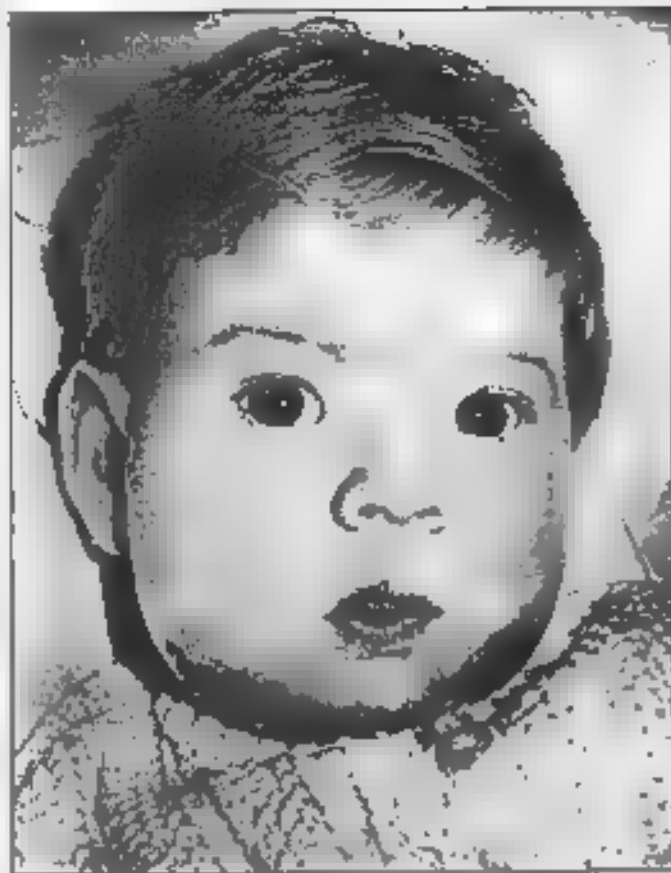
(شكل ٩٩)

طفلاً مصاباً بالعرض الباثي Patau Syndrome



٣ - عرض باثو Patau Syndrome:

لدى المصابين بهذه الحالة كروموسوم زائد رقم (١٣) بمعنى وجود ٣ كروموسومات من هذا الكروموسوم ليصبح عدد الكروموسومات بالخلية الجسمية ٤٧ بدلاً من ٤٦. ويصاحب هذه الحالة تشوه في الفم ووجود الشفة الأرنبية *harelip* وزيادة عدد الأصابع في اليد وصغر العينين (شكل ٩٩) بالإضافة إلى سقوف الحلق المشقوق. وغالباً ما يموت الطفل المصاب بعد شهر قليلة من ولادته.



(شكل ١٠١) طفل مصاب بالمرض الوراثي Cri du Chat

ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم *Deletion* :

مرض مواء القطط *Cri du Chat Syndrome* :

في هذه الحالة يصدر الطفل صوتاً أشبه بمواء القطط وتنتج هذه الحالة من بتر *deletion* للأجزاء الطرفية من الكروموسوم رقم (5) وهي الخاصة بالمنطقتين *Sp15.2 & Sp15.3* (شكل ملون ١٠٠)، وتبدو رأس الطفل صغيرة الحجم (شكل ١٠١). ويعاني الطفل من تخلف عقلي.

ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارتباطه بكروموسوم آخر *Translocation* :

١- مرض لغوما بركت *Burkitt's Lymphoma* :

وصف هذا المرض لأول مرة العالم دنيس بركت *Dennis Burkitt* في الخمسينيات. وهو سرطان يصيب الخلايا اللعابية ويؤدي إلى تورم جانب كل من الوجه والرقبة (شكل ملون ١٠٢). ويرجع سببه إلى انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٨) الحامل للجين السرطان الأول *proto-oncogene c-myc* المرتبط بالكروموسوم رقم ١٢ في موقع ملاصق للجين المسؤول عن الأجزاء الثابتة من السلاسل الثقيلة للأجسام

المضادة للقائمة المعروفة باسم *Cytogenetics* وذلك بعد كسر قطعة من هذا الموقع وارتباطها بالكروموسوم رقم (٨)، أي انتقال متبادل *Reciprocal translocation* (شكل ملون ١٠٣، شكل ملون ١٠٤).

وتفصيل الأمر أن الجين *c-myc* ينظم عمليات الانقسام الخلوي لتحديد المعدل السوي وفي التوقيت السليم، ولكنه عندما ينتقل في الحالة المرضية إلى الموقع الجديد على الكروموسوم رقم (١٢) فإنه يتأثر بالجزء الجيني المعروف باسم (المسرّع *enhancer*) مما يجعل من معدل تمبير الجين *c-myc* بصورة تجعل عمليات الانقسام الخلوي تنقسم بمعدل عال جداً، وهذا هو ما يحدث للخلايا اللعابية من الطراز (B) ويؤدي إلى التحول السرطاني.

وقد ينتقل هذا الجزء من كروموسوم (٨) الحامل للجين السرطان الأول *c-myc* المرتبط بالكروموسوم رقم (٢) أو رقم (٢٢) أيضاً في مواقع لجين مسئول عن تكوين أجزاء أخرى من الأجسام الخسنة. ويسبب انتقال الجين السرطان الأول *c-myc* إلى هذه المواقع تحوله إلى جين مسرطن *oncogene* يسبب الورم السرطاني أيضاً.

٢- سرطان الدم النخاعي *Myelogenous Leukemia* :

(حالة كروموسوم فيلا نهليفا *Philadelphia Chromosome*) :

تنتج هذه الحالة عند انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٩) يحمل الجين السرطاني الأول *abl* وارتباطه بالكروموسوم رقم (٢٢) عند موقع الجين *bcr* مع انتقال جزء من الكروموسوم رقم (٢٢) وارتباطه بالكروموسوم رقم (٩) انتقال متبادل *Reciprocal translocation*، ويطلق على الكروموسوم رقم (٢٢) في شكله الجديد اسم (كروموسوم فيلادلفيا) يتميز بارتباطه بالجينين *bcr; abl* ويسبب ذلك التحول السرطاني. (شكل ملون ١٠٥).

رابعاً: التغير في القواعد النيتروجينية للجين (راجع شكل ٤١ فصل ٢):

يوضح هذا الشكل العُزُر المختلفة للتغيرات المحتعة في القواعد النيتروجينية للجين (حمض $DN\Delta$)، حيث يوضح أعلى الشكل تتبع القواعد النيتروجينية في حمض $DN\Delta$ في الحالة السوية. ثم أسفلياً نجد نسخ هذه القواعد إلى حمض RNA الرسول، ويوضح السطر الثالث ترجمة الشفرات الثلاث (٩ قواعد) إلى ثلاثة أحماض أمينية. ويوضح الشكل ثلاثة طُرُق من التغيرات.

(أ) طفرة تغير الهيكل العام *Frameshift Mutation*:

وهي تنشأ عن إضافة قاعدة (ولتكن G) في هذا المثال) مما يترتب عليه تغير في تهجتي الفسخ والترجمة

(ب) طفرة الاستبدال *Substitution Mutation*:

وهي تنشأ عن استبدال قاعدة بأخرى (وهي وضع A بدلاً من C في هذا المثال) وينتج عن ذلك نسخ وترجمة مغفلة للحالة السوية تشمل أحد الأحماض الأمينية (ينتج لدينا $serine$ بدلاً من $alanine$ في هذا المثال).

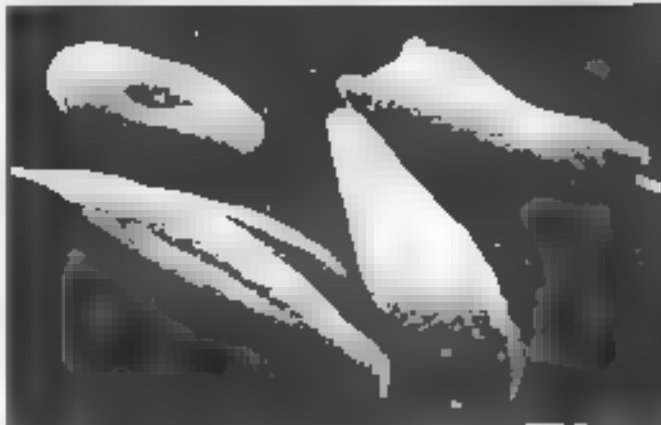
(ج) طفرة المحافظة على الأصل *Same Sense Mutation*:

في هذا المثال وضعت القاعدة (G) بدلاً من القاعدة (A) في حمض $DN\Delta$. ولكن لأن الشفرة GCC تدل على الحمض الأميني نفسه ($alanine$) مثل الشفرة GUC فإن الترجمة لم تتغير

ومن أشهر الأمثلة لطفرة الاستبدال نذكر:

١- مرض الأنيميا المنجلية *Sickle Cell Anemia*:

يشيع هذا المرض لدى السود في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يكون البروتين الداخل في تكوين هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء غير سوى التركيب. وتتخذ خلايا الدم الحمراء شكلاً منجلياً بدلاً من شكلها الطبيعي (قرصى الشكل مغفرة الكروي) (شكل ١٠٦).

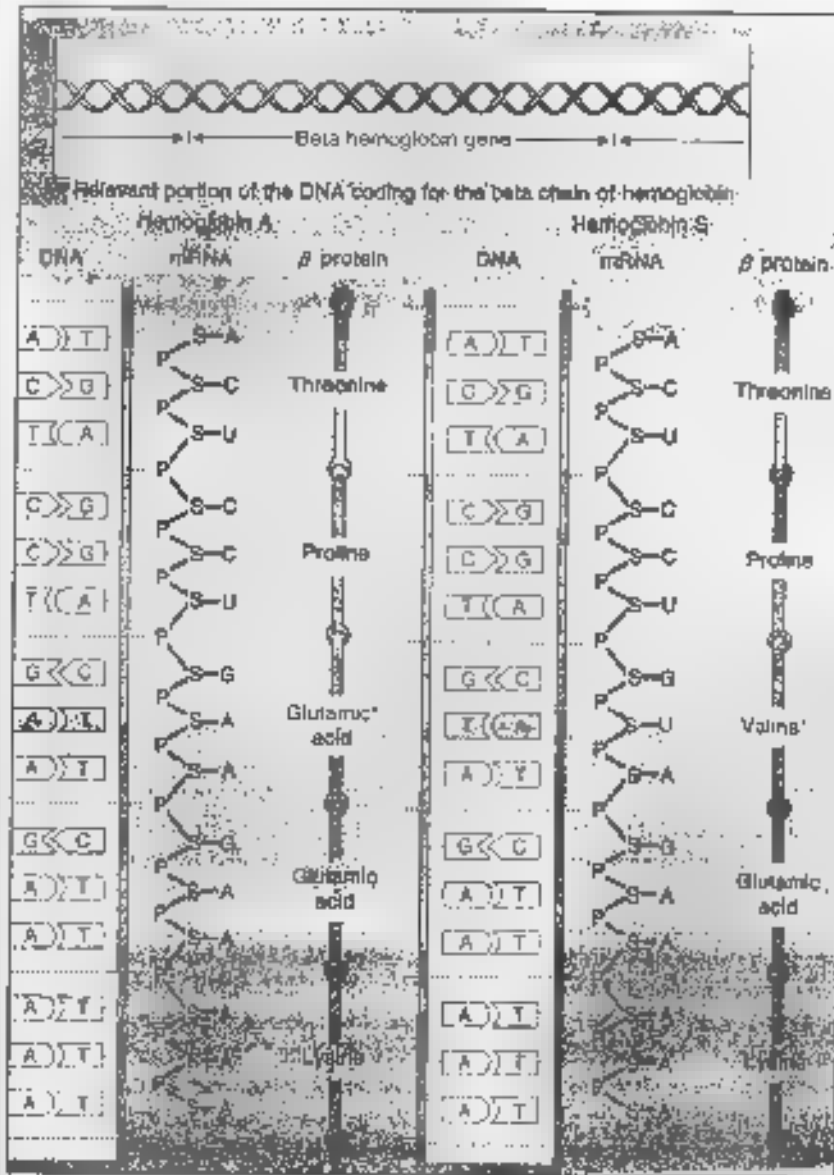


(شكل ١٠٦)

(أ) خلايا دم الحمراء سوية من الإنسان
(ب) خلايا دم الحمراء منجلية الشكل في حالة الإصابة
بمرض التورقي sickle cell anemia

والمرض يؤدي بحياة الصاب وهو في حوائى سن العاشرة (إذا كان الجين موجوداً بصورة مزدوجة *homozygous*). ولكن الخلطاء *heterozygous* في هذا الجين. أى لديهم ما يعرف باسم *Sickle cell trait*، يمانون مقاعب صحية مهيئة، حيث نجد أن حوائى ٢٥٪ من خلايا الدم الحمراء لديهم تحمل هيموجلوبيناً غير سوى التركيب. ويقع الجين على الكروموسوم رقم (١١)، ويوضح (شكل ١٠٧ ملون) أن جزيء الهيموجلوبين يتكون من أربع سلاسل من عديد الببتيد (سلسلتان ألفا، كل منهما تحتوي على ١٤١ حمضاً أمينياً، وسلسلتان بيتا، كل منهما تحتوي على ١٤٦ حمضاً أمينياً) ويقتصر بكون منهما مجموعة هيم *heme* تحتوي على الحديد.

والجدير بالذكر أن كل خلية دم حمراء تحتوي على حوائى ٢٨٠ مليون جزيء هيموجلوبين، وكل جزيء هيموجلوبين يحتوي على ٥٧٤ حمضاً أمينياً.



(شكل ١٠٨)

الطفرة النقطية والأنيميا المنجلية: النصف الأيسر من الرسم يوضح الحالة السوية للجين والنسخ والقرعة لإنتاج سلسلة بيتا للأحماض الأمينية الداخلة في تركيب الهيموجلوبين. النصف الأيمن: من الرسم يوضح حدوث طفرة نقطية في الجين أدت إلى وضع الحمض الأميني فالين بدلا من حمض الجلوتاميك.

كما أن كثيرا ما تموت خلايا الدم الحمراء المتكسرة وزيادة لزوجة الدم سريان الدم بشكل طبيعي في أعضاء الجسم مما يؤدي إلى الإضرار بالأنسجة والعضلات والربو فتحدث مضاعفات منها الشلل والروماتيزم والالتهاب الرئوي.

ويعطى هذا مثالا عن كيف أن الاختلاف في جين واحد ينعكس بالنسب على مظهر وحياة الشخص في عدة اتجاهات، ويوصف الجين في هذه الحالة بأنه يعتمد التأثير *Pleiotropic*. وبالطبع فإنه في مثل هذه الحالة ينصح بعدم زواج اثنين حاملين *Carrier* لهذا الجين حيث إن أثره الدمر يكون ظاهرا في الأبناء، ولكن ٢٥٪ من نسلهما سيحمل الصفة بصورة ناعية *Pure* وتظهر عليه الصفة المرضية، ٥٠٪ من نسلهما سيحمل جين المرض بصورة خفيفة تسمح بنقل الجين إلى الأجيال اللاحقة. ويلاحظ أن الشخص الحامل لهذا الجين المتناحي تظهر عليه أعراض المرض إذا تعرض لظروف نقص غاز الأوكسجين.

وتنشأ الحالة المرضية عن طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المسئول عن سلسلة عديد الببتيد بيتا في جزيء الهيموجلوبين، فتتسلسل القواعد النيتروجينية في الجين المسئول عن هذه السلسلة عند الشفرة رقم (٦) *CTT* يظهر إلى *CAT*: وإذا أصبح الشفرة السادسة (غير السوية) على حمض *mRNA* هي *GUA* بدلا من *GAA*، وإذا ترجم في الشخص المصاب إلى حمض فالين بدلا من حمض الجلوتاميك، وهذا يخلل تركيب عديد الببتيد «بقاء» الداخلة في تركيب الهيموجلوبين (شكل ١٠٨). ويترتب على ذلك أن تتخذ خلايا الدم الحمراء أشكالا غريبة يغلب عليها الشكل المنجلي *Sickle* كما سبق القول، وهي تكون هشة حيث تتكسر بسهولة فينتج عن ذلك أنيميا، كما أن قدرتها على الارتباط بالأوكسجين السوار إلى الرئتين تكون محدودة مما يزيد العبء على القلب لدفع مزيد من الدم إلى أعضاء الجسم فيترتب على ذلك مرض القلب، كما يشعر المصاب بالإجهاد السريع عند بذل أي مجهود. كما يزداد العبء على الطحال من حيث قيامه بالتخلص من أعداد كبيرة من خلايا الدم الحمراء المتكسرة مما يؤدي إلى تلفه، وعجزه بالتالي عن التخلص من الجسم من الميكروبات التي تغزو فيصبح المريض فريسة للميكروبات.

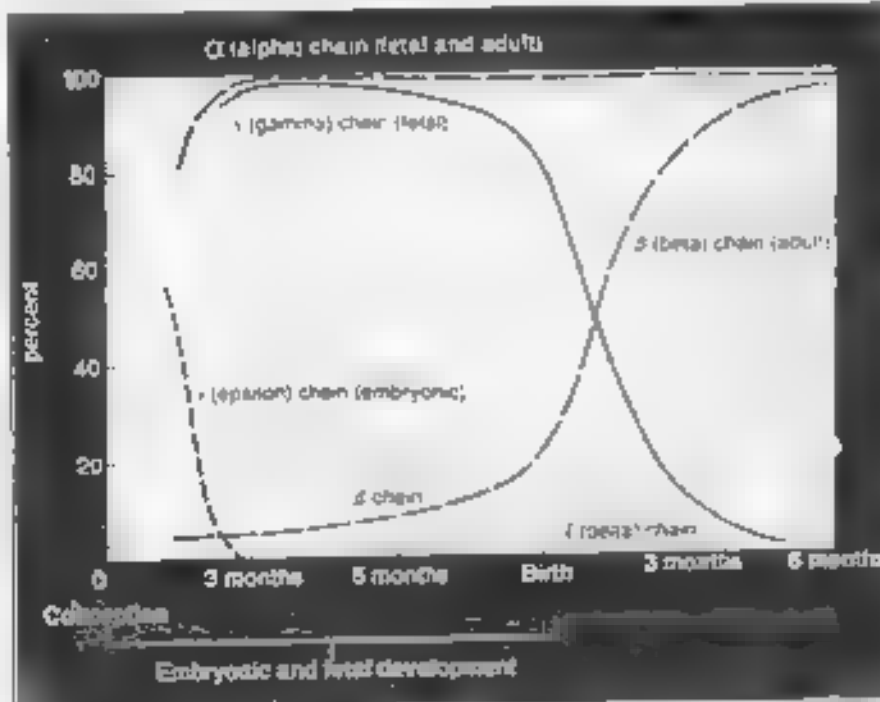
ومما يذكر أن العالم ديفيد بولس (1901 - 1994) *Lewis Pauling* - الذي حاز الدكتور أحمد زويل كرسية في معهد شيفورنيا للتكنولوجيا (*CalTex*) - هو أول من أشار إلى أن سبب مرض الأيمية المنجلية يرجع إلى خلل في الهيموجلوبين. وكان ذلك في عام 1949.

وفي عام 1956 اكتشف العالم الإنجليزي *Hermon Ingram* - من جامعة كامبردج - الخلل في نتائج الأحماض الأمينية في هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء للمريض. وكان الطبيب الأمريكي *J. B. Herrick* أول من وصف الحالة المرضية لخلايا الدم الحمراء المنجلية وذلك في عام 1910.

★ الجين السرطان *ras oncogene*

يعزى حوالي 15% من جميع طرز السرطانات التي تصيب الإنسان إلى طفرات تصيب الجين *ras* - ويشمل ذلك حوالي 25% من سرطانات الرئة، 50% من سرطانات القولون وأكثر من 90% من سرطانات البنكرياس، حيث تحول هذه الطفرات هذا الجين إلى جين مسرطن *Oncogene* (شكل ملون 109). وينتج الجين السرطن بروتيناً يعرف باسم *ras protein* الذي يرتبط في مرحلة لاحقة عند طرفه *C-terminus* بمركب دهني يعرف باسم *farnesyl isoprenoid* وذلك بمساعدة إنزيم يعرف باسم *farnesyl transferase*، وتعرف هذه الخطوة باسم *preylation* (شكل ملون 110). ويرتبط المركب الجديد بالششاء الخلوي ويقوم بتحفيز الانقسام الخلوي *Cell proliferation*.

وقد اعتُمد علاج هذه الحالات المرضية حديثاً على عقاقير تثبط إنزيم *farnesyl transferase*. وميزة العقاقير المعتمدة على هذه الآلية أنها تؤثر فقط على الخلايا المنتجة للبروتين *Ras protein* في الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة ويوضح (شكل ملون 109) - الذي سبقته الإشارة إليه - أن أكثر الطفرات النقطية *Point mutations* شهيرة التي تحدث في جين *ras* هي التي فيها توضع القاعدة (G) في الشفرة رقم (12) بدلاً من القاعدة (A). وبذلك تتم ترجمة هذه الشفرة إلى لحاف



الأميني، فالهين بدلاً من لحاف الأميني «جيسين»، وبذا ينشأ البروتين المخالف. كذلك تحدث طفرات أخرى في المواقع أرقام 12، 13، 14 في الجين تسبب السرطان في الإنسان وما يذكر أن أول اكتشاف لعلاقة الجينات بأحداث السرطان كان من الجين *src* الموجود في فيروس *Rous* الجين *src* الموجود في فيروس *src* الذي يسبب السرطان.

٢ - ثالاسيميا *Thalassemia*:

سبق أن أوضحنا تركيب الهيموجلوبين البشري في الشخص السليم البالغ (راجع شكل 107). وتتعدد طرز سلاسل عديد الببتيد في الهيموجلوبين. ويوضح شكل (111) أهم هذه السلاسل، وهي كما يلي:

توقيتات إنتاج سلاسل عديد الببتيد المختلفة للهيموجلوبين خلال مراحل النمو الجنيني، الفلاني، وفترة ما بعد الولادة. تمحور ترقى يوضح نسبة تمحور جزيئات الهيموجلوبين من السلاسل المختلفة

- السلسلة ألفا α (*alpha*) *chains*: وهي توجد بنسبة عالية في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، وتستقر هكذا بعد الولادة وعلى مدى طول العمر.

- السلسلة بيتا β (*Beta*) *chains*: وهي تظهر بعدئذٍ منخفض في مرحلة مبكرة من عمر الجنين، ثم تزداد بقدر ضئيل حتى تتم الولادة، ثم تزداد بشكل واضح بعد ذلك حتى تصل إلى حدتها الأقصى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور وتستمر هكذا طول العمر.

- السلسلة جاما γ (*gamma*) *chains*: وهي تظهر بعدئذٍ عالٍ عندما يبلغ عمر الجنين (٣) شهور ثم تقل بشكل واضح قرب ولادة الجنين وتستقر في انخفاضها حتى تصل إلى حدتها الأدنى عندما يبلغ عمر المولود (٦) شهور.

- السلسلة دلتا δ (*delta*) *chains*: وهي تظهر قبل الولادة بحوالي شهر وذلك بقدر محدود وتظل هكذا بعد الولادة.

- السلسلة إبسيلون ϵ (*epsilon*) *chains*: وهي تظهر في وقت مبكر من عمر الجنين، ويقل مستواها بسرعة إلى أن تختفي والجنين في عمر ثلاثة شهور.

كما سبق يلاحظ أن هيموجلوبين الجنين المبكر *embryo* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز إبسيلون: وأن هيموجلوبين الجنين الناضج *fetus* يتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز جاما.

ويلاحظ أن هيموجلوبين الجنين له قابلية كهرة جدا للاتحاد بالأكسجين، وتتميز هذه الصفة بضرورة لكي يتمكن هيموجلوبين الجنين النامي من جذب الأكسجين عبر المشيمة من خلايا الدم الحمراء للأم.

وعلى الشخص البالغ نجد أن ٩٠٪ من الهيموجلوبين يحتوي على سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز بيتا، ونسبة قليلة من الهيموجلوبين تتكون من سلسلتين من الطراز ألفا وسلسلتين من الطراز دلتا.

وتتبع جينات تخليق سلاسل الجلوبين بيتا وألفا الداخلة في تكوين الهيموجلوبين على الأذرع القصيرة للكروموسومين ١١، ١٦ على التوالي، ويتكون كل جين من ٣ إكسونات، ٢ إنترونات.

وينتج مرض الثلاسيميا عند نقص أو غياب سلاسل عديد الببتيد المكونة للهيموجلوبين. ومن أبرز هذا المرض ما يعرف باسم بيتا ثلاسيميا *Beta thalassemia*، وهو يتعلق بسلسلتى عديد الببتيد من طراز بيتا الداخلتين في تكوين الهيموجلوبين، ويرجع ذلك إلى مايزيد على ٢٠٠ طفرة نقطية *Point mutation* تصيب الجين المنظم *regulatory gene* لعملية تخليق هذا الطراز من سلاسل عديد الببتيد. وهي حالة وجود الطفرة بصورة تنحية *homozygous (IP IP)* تظهر على الشخص أعراض شديدة للأنيميا - وهي حالة تعرف باسم *Cookley's anaemia* - وتتشو في المطاء وتضخم الكبد والطحال مما يؤدي بحياة الفرد وهو في العشرينات من العمر، بينما في الحالة الخفيفة *homozygous (IP IP)* يتم تخليق بعض من سلاسل بيتا وتكون الحالة أقل خطورة بكثير. وعلى ذلك فإن جين الحالة المرضية متنحيا.

أما مرض ألفا ثلاسيميا *Alpha thalassemia* فهو ينشأ من حالات بتر *deletion* تشغل الجين أو الجينات المسؤولة عن تخليق سلاسل عديد الببتيد من الطراز ألفا. ويلاحظ هنا أن المجموعة التنحيفية من الكروموسومات تحقوى على جينين للجلوبين ألفا، وعلى ذلك يكون التركيب الجيني في الحالة المرضية أحد الاحتمالات الآتية:

$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ - وفيها الحالة المرضية لا تستمر حياة

$\alpha\alpha/-\alpha$ - ويصاحبها أنيميا خفيفة

$-\alpha/\alpha\alpha$ - يصاحبها أنيميا خفيفة

$\alpha\alpha/-$ - أنيميا خفيفة إلى شديدة

$-/-$ - وهي حالة مميتة تعرف باسم *Bart's hydrops foetalis*

ويلاحظ في الحالتين الأخيرتين حدوث نقص واضح في إنتاج الجلوبيين ■ ويصاحب هذا عادة زيادة تخليق السلاسل (بيتا) في الأشخاص اليافعين وزيادة تخليق السلاسل (جاما) في الأجنة *fetus*. وفي الحالتين تكون كثافة خلايا الدم الحمراء في حمل الأوكسجين محدودة بشكل واضح كما تنكسر هذه الخلايا بمعدل مرتفع. وفي الحالة الأخيرة (- / -) يموت الفرد في المرحلة الجنينية.

وتقتضى حالة المريض بالثلاسيميا نوع تخاف عظم له أو نقل دم *blood transfusion* له باستمرار على فترات، إلا أن الحل الثاني يؤدي إلى تراكم عنصر الحديد لديه *iron buildup*، مما يوجب سحب الحديد من بلازما الدم باستخدام مركبات كيميائية خاصة تعرف باسم *chelators* وهي تقنيات مكلفة مادياً.

خاصة: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات إنزيمات خاصة بتفاعلات حيوية

Inborn Errors of Metabolism

تقوم خلايا الجسم المخلقة بالعديد من الأنشطة الحيوية التي تتم عبر مسارات متنوعة من التفاعلات الكيميائية التي تتطلب وجود إنزيمات معينة. وبالطبع فإن الإنزيم كمادة بروتينية يتطلب تخليقه جين معين.

وكثيراً ما يؤدي الخلل في جين معين إلى عدم توفر إنزيم معين ضروري لتفاعل حيوي بالجسم، وبذا يلف هذا التفاعل ويؤدي ذلك إلى مشاكل صحية متعددة.

والجدول الآتي يوضح عدداً من الأمراض التي يتسبب في حدوث كل واحد منها نقص إنزيم معين. وقد يقع جين هذا الإنزيم على كروموسوم جنسى *autosome* أو كروموسوم جنسى *sex chromosome*، وقد يكون هذا الجين سائداً أو متنحيًا. كما يوضح الجدول أهم الأمراض التي تهدم على المريض في كل حالة.

Characteristics of some inborn errors of metabolism (AR and AD = autosomal recessive or dominant, XR and XD = X-linked recessive or dominant)

Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
<i>Amino acid metabolism</i>			
Oculocutaneous albinism	AR	tyrosinase	lack of skin and pigment, eye defects
Alcaptonuria	AR	homogentisic acid oxidase	arthritis
Homocystinuria	AR	Cystathione β -synthetase	mental retardation, dislocation of lens, thrombosis, skeletal abnormalities
Maple syrup urine disease	AR	branched chain α -ketoacid decarboxylase	mental retardation
Phenylketonuria	AR	phenylalanine hydroxylase	mental retardation, fair skin, eczema, epilepsy
<i>Amino acid transport</i>			
Cystinuria	AR	renal transport defect of cystine	kidney stones
<i>Urea cycle disorders</i>			
Ornithine transcarbamylase deficiency	XD	ornithine carbonyl transferase	hyperammonaemia, death in early infancy
<i>Carbohydrate metabolism</i>			
Galactosaemia	AR	Galactose-1-phosphate uridylyl transferase	cataracts, mental retardation, cirrhosis
<i>Glycogen storage diseases</i>			
McArdle's disease	AR	muscle phosphorylase	muscle cramps
Pompe's disease	AR	lysosomal α -1,4 glucosidase	heart failure, muscle weakness
<i>Steroid metabolism</i>			
Congenital adrenal hyperplasia	AR	21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase, 3 β -dehydrogenase	virilisation, salt-lost
Testicular feminisation	XR	androgen binding protein	female external genitalia, male internal genitalia, male chromosomes
<i>Lipoprotein metabolism</i>			
Familial hypercholesterolaemia	AD	low-density lipoprotein receptor	early coronary artery disease
<i>Lysosomal storage diseases</i>			
<i>Mucopolysaccharidoses</i>			
Hunter's syndrome	XR	sulphatase	mental retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly
Hurler's syndrome	AR	iduronidase	as Hunter's syndrome, plus corneal clouding
<i>Sphingolipidoses</i>			
Tay-Sachs disease	AR	Hexosaminidase-A	mental retardation, blindness, deafness
Gaucher's disease	AR	β -glucosidase	jaundice and limb pain, splenomegaly
<i>Purine / pyrimidine metabolism</i>			
Lesch-Nyhan disease	XR	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	mental retardation, uncontrolled movements, self-mutilation

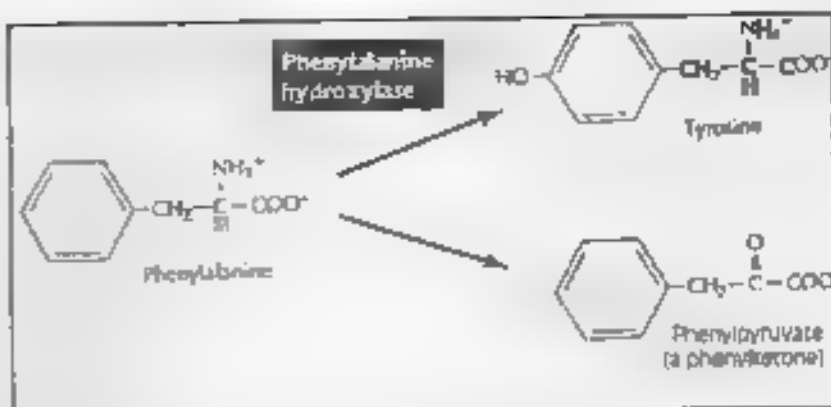
Type of defect	Genetics	Deficient enzyme	Main clinical features
Porphyrin metabolism			
<i>Hepatic porphyrias</i>			
Acute intermittent	AD	δ-aminolaevulinic acid synthetase	Abdominal pain, CNS effects
Porphyria (AIP)			
Hereditary coproporphyrin	AD	coproporphyrinogen oxidase	as for AIP, photosensitivity
Prophyria variegata	AD	?	Photosensitivity, as for AIP
<i>Erythropoietic porphyrias</i>			
Congenital erythropoietic porphyria	AR	?	haemolytic anaemia, photosensitivity
Organic acid disorders			
Methylmalonic acidemia	AR	methylmalonyl-CoA mutase	hypotonia, poor feeding, developmental delay
Propionic acidemia	AR	propionyl-CoA carboxylase	poor feeding, failure to thrive, vomiting, acidosis, hypoglycaemia
Copper metabolism			
Wilson's disease	AR	?	spasticity, rigidity, dysphagia, cirrhosis
Menkes' disease	XR	?	failure to thrive, neurological deterioration
Thyroid hormone biosynthesis			
Congenital hypothyroidism (dysthyronogenesis)	AR	dehalogenase, peroxidase	mental retardation
Peroxisomal disorders			
Zellweger's syndrome	AR	all peroxisomal enzymes	dysmorphic features, hypotonia, large liver, renal cysts
Adrenoleukodystrophy	XR	very long chain fatty acid-CoA synthetase	mental deterioration, fits, behavioural changes, adrenal failure
Miscellaneous			
α1-antitrypsin deficiency	AR	α1-antitrypsin	Pulmonary emphysema, liver cirrhosis
Hereditary angioneurotic oedema	AD	C1 inhibitor	recurrent swelling of skin, throat, gut
Vitamin D-resistant rickets	XD	renal defect of phosphate reabsorption	rickets

وستتناول فيما يلي نماذج من الأمراض الوراثية الناجمة عن خلل في جينات الإنزيمات:

١. فينيل كيتون يوريا (PKU) *Phenylketonuria*

تنشأ هذه الحالة المرضية بسبب خلل في المادة الوراثية يؤدي إلى عدم تكوين إنزيم *phenylalanine hydroxylase*، والجهن الذي يؤدي إلى هذه الحالة منتج ويؤدي إلى ظهور الحالة المرضية في حالة الزواج *homozygous*. وهذا الإنزيم ضروري لتفاعلات القضاية التحويلية الخاصة بالحمض الأميني *phenylalanine* حيث يقوم بتحويله إلى كيتو، ويؤدي غياب الإنزيم إلى تراكم الحمض الأميني *phenylalanine* وتحويله إلى مواد أخرى منها مادة *phenylpyruvate (phenylketone)* وبالتالي يعلو مستوى

كل من *phenylalanine* و *phenylpyruvate* في الدم (شكل ١١٢) وبقرآن بكميات كبيرة في البول. وتؤدي هذه الحالة إلى تخلف عقلي يصيب الطفل. وتعالج هذه الحالة بتوفير وجبات غذائية خاصة تحتوي على كمية محدودة من الحمض الأميني *phenylalanine* بما يوفر فقط حاجة الجسم الضرورية منه دون زيادة. ويقع التحول من الرضع إلى الكروموسوم رقم (١٢).



(شكل ١١٢)

المرار العلوي يحدد تحويل مادة *Phenylalanine* إلى *tyrosine* في وجود إنزيم *phenylalanine hydroxylase* وهو السار العصبي. في حالة غياب الإنزيم يتحول إلى *phenylpyruvate* والذي له تحول هذه المادة إلى

ومن الجدير بالذكر أن معدل تركيز مادة

phenylpyruvic acid في الدم الطبيعي يبلغ

٢ - ١ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم، وفي البول ٣٠ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣. وتزيد هذه الأرقام إلى ١٥-٦٣ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من الدم، ٣٠٠-٩٠٠ ملليجرام لكل ١٠٠ سم^٣ من البول. ويمكن الكشف عن هذه المادة في البول بسهولة حيث إننا إذا أخذنا بضع قطرات من ٨٪ كلوريد الحديدية إلى البول فبأن اللون الناتج يكون أزرق قاتما مما يدل على وجود مادة *phenylpyruvic acid* بتركيز عال. وبسبب تراكم هذه المادة في الجسم كثيرا من الأعراض المرضية أهمها تلف أنسجة المخ وحدوث اضطرابات عقلية نشط من المصاب وشعوب لون الجلد والشعر والوقود في الشعر، ونادرا ما يكون لهذه الأفراد أطفال. على أنه من الممكن علاج هذه المسألة إذا رُبي الأطفال في سن مبكرة على وجبات غذائية تحتوي فقط على الكمية القليلة من الحمض الأميني *phenylalanine* التي تلزم لنشاط خلايا الجسم دون زيادة.

٢- المهق (نقص إنزيم *Tyrosinase*)

Albinism (tyrosinase deficiency)

المهق هي الإصابة بما يعرفه العامة باسم (البرص) حيث ينقص الجلد والشعر وقزحية العين صبغ الميلانين الذي يعطي كلا منها اللون المميز. وتعرف هذه الحالة باسم المهق نجد مهق، *Oculocutaneous albinism (OCA)*، ويرجع السبب في عدم تكوين صبغ الميلانين *melanin pigment* إلى غياب إنزيم *tyrosinase*.

٢- حالة الكبتون بوريا *Alkaptonuria*

وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *homogentisic acid oxidase (HGO)* اللازم لإحدى مراحل التحولات الغذائية للحمض الأميني *tyrosine*، وعلى وجه التحديد تلك الخطوة اللازمة للتعامل مع مركب *Homogentisic acid* (شكل ملون ١١٣) الذي يعثر تركيزه في الدم ويتم إخراجها في البول وهو ما لا يحدث في حالة توفر الإنزيم (المشار إليه)، حيث يتحول إلى *Malaylacetone* *acid*، ويؤدي ذلك في النهاية إلى زيادة صبغ الميلانين *melanin* في البول بعد ساعات من إخراجها (شكل ملون ١١٣)، وكذلك تبدو بعض التراكيب في الجسم داكنة اللون وذلك مثل غضنق الأذن والقصص والجند والأظافر (شكل ملون ١١٣)، كذلك يبدو شمع الأذن *cerumen* داكنا. كما قد يصاب الفرد بالتهاب في المفاصل. وكثيرا ما ينتهي الأمر بالحاجة إلى عدد من العمليات الجراحية لاستبدال عدد من المفاصل كتلك الخاصة بالتركية والكشف والورك *hip joint* وتجدر الإشارة إلى أن الجين المسؤول عن هذه الحالة - وهو منتج - يقع في الموقع نفسه.

ويرجع اكتشاف هذه الحالة للعلماء البريطانيين (سير أركيبالد جارود *Sir Archibald Garrod*) في عام ١٩٠١. ويعتبر هذا الكشف علامة فارقة في علم الوراثة البشرية الذي كان اهتمامه حتى ذلك التاريخ مرتبطا بالجوانب التركيبية من الصفات الوراثية مثل

زيادة عدد الأصابع *polydactyly*. ومنذ ذلك الحين نشأ الاهتمام بما يعرف باسم (الوراثة البيوكيميائية *Biochemical genetics*) أو (الأخطاء الموروثة للتحويلات الأيضية *Inborn errors of metabolism*).

٤ - النقص الخلقي لهرمون ثيروكسين *Congenital Thyroxine deficiency*

يؤدي النقص الخلقي لهرمون الغدة الدرقية المعروف باسم (ثيروكسين) إلى حالة مرضية تشتم بالتخلف العقلي وقصر القامة تعرف باسم *cretinism* ذلك ما لم يعالج الطفل بجرعات من هذا الهرمون بشكل مسبق.

ويرجع عدم تخليق الهرمون إلى عدم تكوين أحد الإنزيمات اللازمة لتكوينه مثل إنزيم *peroxidase*, *dehalogenase* ويرجع الخلل من الناحية الوراثية إلى جهات متتعبة تقع على كروموسومات جسمية.

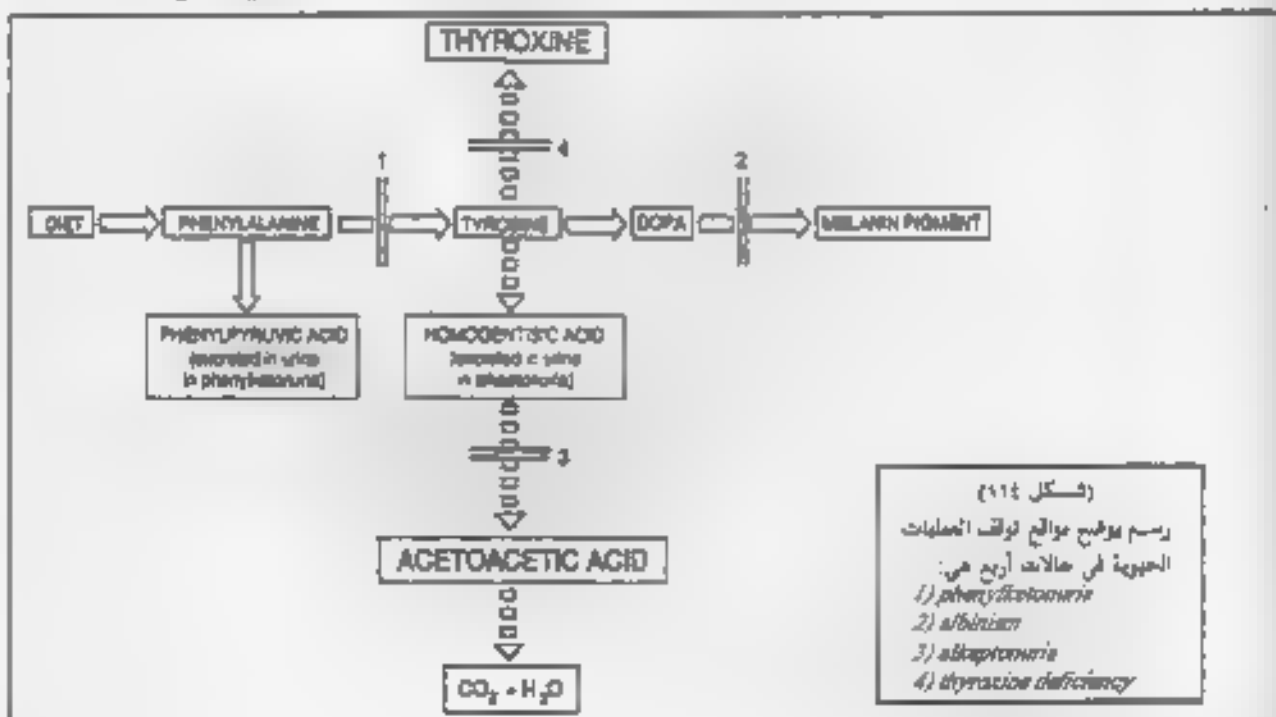
ويوضح شكل (١١٤) عددًا من المسارات البيوكيميائية التي تحدث الحالات الأربع الأخيرة والمواقع التي تعبط عندها بعض المسارات بسبب غياب إنزيم معين في كل موقع.

٥ - نقص إنزيم كاتاليز *Acatolase*

اكتشف هذه الحالة - التي ترجع إلى نقص إنزيم كاتاليز *Catalase* - طبيب أنف وأذن وحنجرة *Otorhinolaryngologist* ياباني يدعى تاكاهارا *Takahara* وذلك في عام ١٩١٦ عندما قام بعملية جراحية في فم طفلة عمرها ١١ سنة، فعند قيامه بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسجين الهيدروجين H_2O_2 لم تتساعد اللقائح التي اعتاد رؤيتها، كما أن لون الدم في موضع الجرح بدا بلون بني مسود. فمن المفترض في الحالة العادية أن تتساعد اللقائح صغيرة *leucocytes* من الأوكسجين نتيجة تأثير إنزيم كاتاليز *Catalase* على H_2O_2 وتكسيره إلى ماء وأوكسجين وفقًا للمعادلة الآتية:



وقد فسّر (تاكاهارا) حالة هذه الفتاة بغياب إنزيم كاتاليز ولهم انطهر H_2O_2 بأكسدة هيموجلوبين الدم إلى مركب داكن اللون يعرف باسم ميثيموجلوبين *Methemoglobin* مما يترتب عليه غياب اللقائح ودكنة لون الدم في موضع الجرح. وقد عرف فيما



بعد أن حالة غياب إنزيم *Catalase* ترجع إلى جين منتج. وأن الخلطة في أنجين *deoxyribose* يشتجون كمية محدودة من هذا الإنزيم. وأن وجود هذه الحالة نادرًا، على الألبان.

ويعرف الفرع من علم الوراثة الذي يتعامل مع التباين - المعتمد على أسباب وراثية - في التحولات البيوكيميائية للعقاقير باسم (علم الوراثة الدوائي) *Pharmacogenetics*.

٦- مرض جالاكتوريميا *Galactosaemia*

الطفل المصاب بهذا الحالة لا يستطيع الاستقلاب من سكر اللاكتوز في الفناء بسبب عدم استطاعة جسمه تكوين إنزيم يعرف باسم *galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT)*. وهو أحد الإنزيمات اللازمة للتحولات الغذائية لسكر اللاكتوز. وبما أن الطفل هنا من الأنسب وتفهم الكبد ومشاكل في الكلى وعقمة في عنسة العهن *Cataract* وفي، ويرقان ويصبح الطفل مريضة بسهولة للمعوى بالميكروبات. وفي هذه الحالة يعتبر التشخيص المبكر للمرض ومن تناول اللبن ومنتجاته ضروريا لحماية حياة الطفل وتجذب إصابته بالتخلف العقلي. وإذا لم يتم تناول ذلك قبل مرور شهر من عمر الوليد فيسكون مريضة لهذه الأخطاء المحزنة.

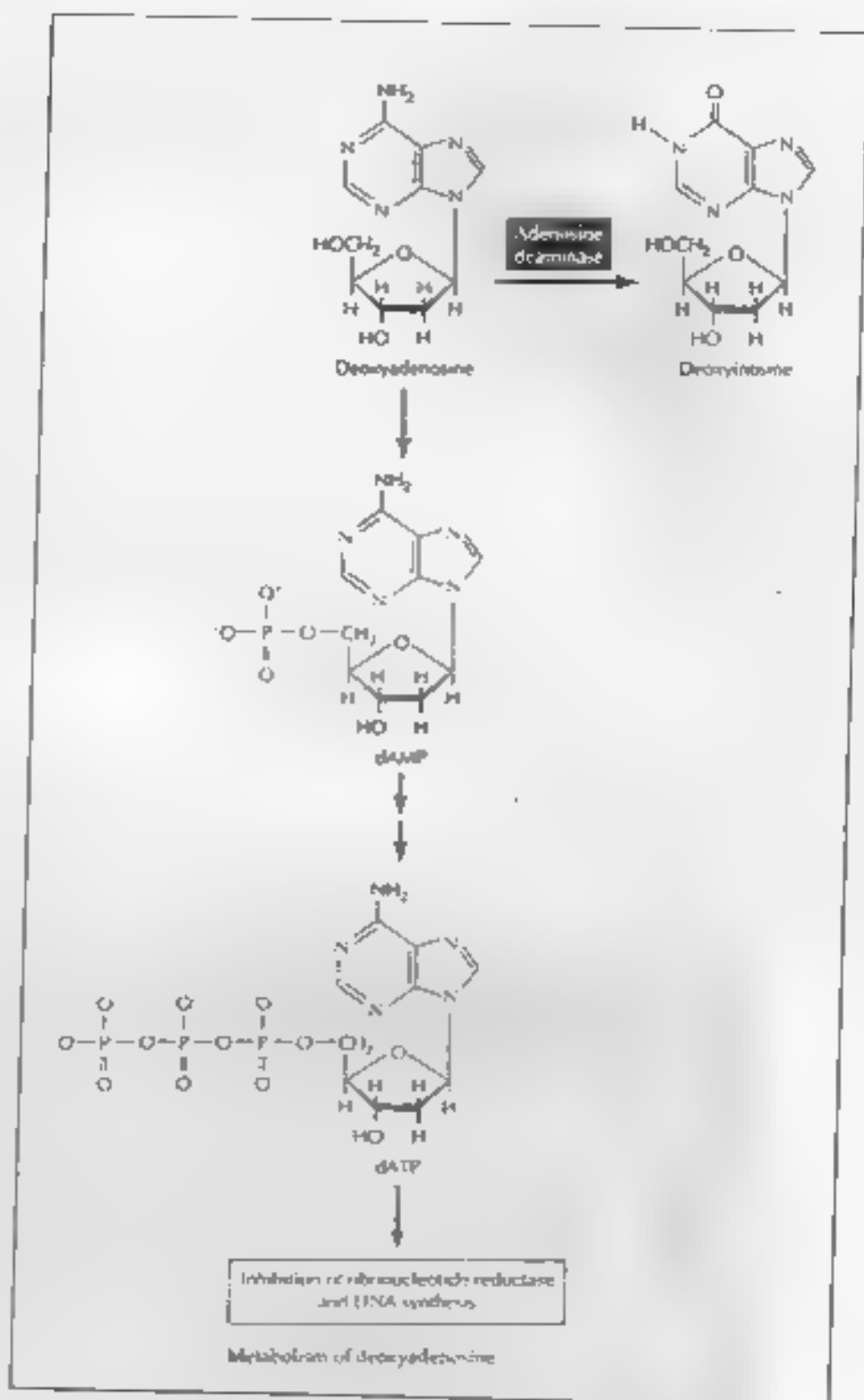
ويرجع هذا المرض إلى جين يقع على الذراع القصيرة للكروموسوم رقم (٩).

٧- نقص إنزيم أدينوزين دي أميناز *Adenosine Deaminase*

يقوم إنزيم *adenosine deaminase (ADA)* بتحويل مادة *deoxyadenosine* في مسر طبيعي إلى مركب *deoxyribose*. ولكن قياس هذا الإنزيم - بسبب خلل في الجين المسئول عن إنتاجه - يؤدي إلى تراكم مادة *deoxyadenosine* ثم تحولها إلى مادة *deoxyadenosine monophosphate (dAMP)* ثم إلى مادة *deoxyadenosine triphosphate (dATP)* (شكل ١١٥). وهذا المركب سام للخلايا التي تنقسم وتتكاثر حيث إنها تحبط إنزيم *ribonucleotide reductase* الضروري لتخليق الأريج وحددت البنائية الأولية لقوحدات التي يبنى منها جزيء *DNA* والمعروفة باسم *deoxyribonucleotide triphosphate*؛ وبذلك تعجز الخلايا عن تخليق حمض *DNA* اللازم لأنفسه وإكثار الخلايا والجدير بالذكر أن خلايا الجسم المختلفة تتغلب على ذلك بفضل احتوائها على إنزيمات تقوم بتكسير مادة *dAMP* أولا، وفي ذلك لا تتكون مادة *dATP* فتم هذا الخلايا التليفية الأم في نخاع العظم حيث إنها لا تحتوي على هذه الإنزيمات وهذا تتكون فيها مادة *dATP* التي تعيق نفسها وتكثرها مما يؤدي إلى نقص في أعداد الخلايا التليفية ويؤثر تأثيرا شديدا على قدرات الجهاز المناعي. ويحتمل الفرد من المرض الناتج عن ذلك والمعروف باسم (مرض نقص المناعة المركب الشديد *Severe Combined immunodeficiency (SCID)*). وهذا المرض يجعل الفرد فريسة سهلة للأمراض التي تسببها العدوى بالفيروسات والبكتيريا والفطريات والأوتومات الحيوانية.

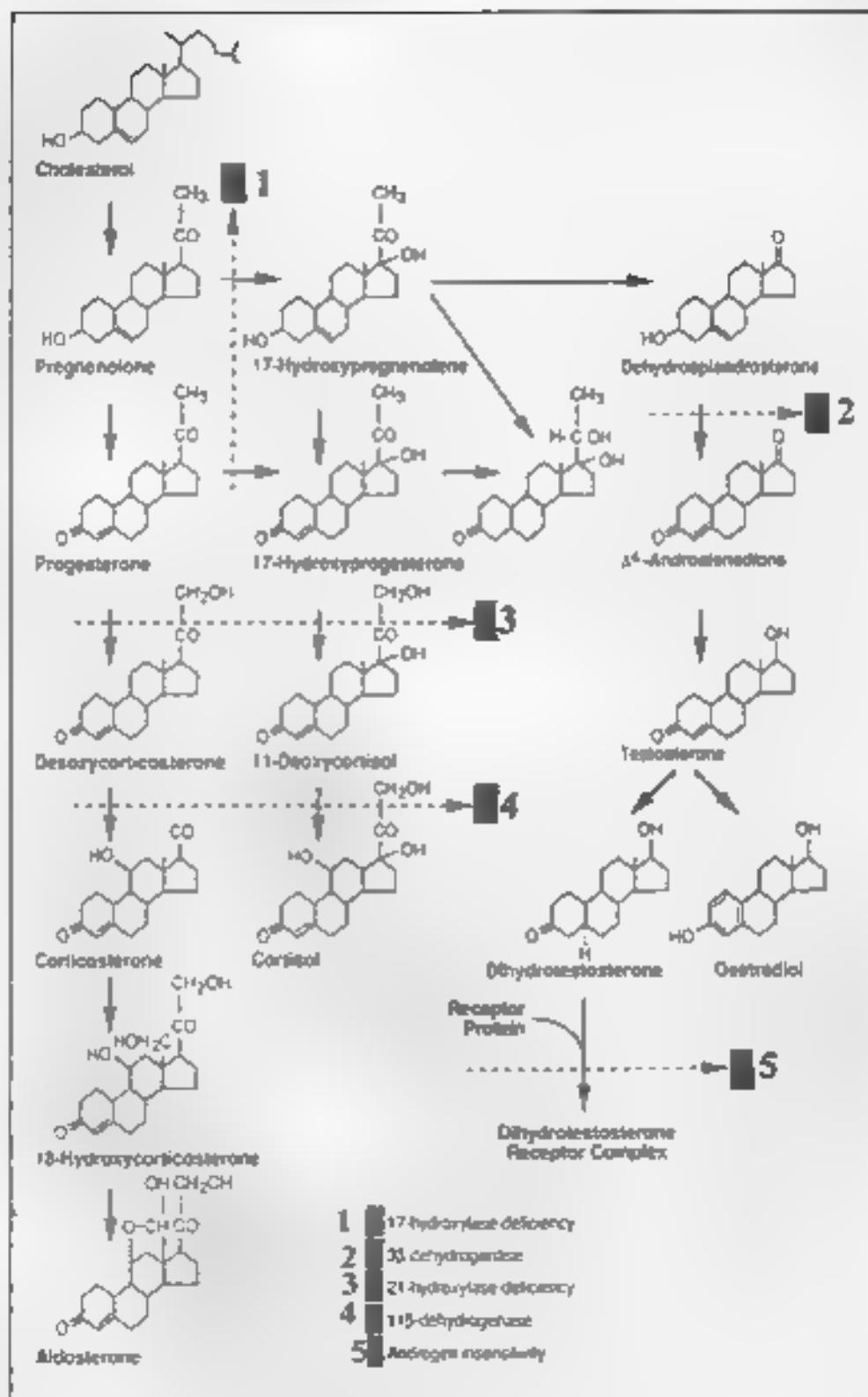
وقد شهد عام ١٩٩٠ أول حالة لعلاج بالجينات حيث طبقت على فتاة مريضة بهذا المرض عمرها أربع سنوات تدهى أستاذتي دي سيلفا *Ashanti de Silva* والتي أشير إليها في مقدمة هذا الكتاب. وقد بدأ علاج الفتاة في سبتمبر عام ١٩٩٠ على يد فريق من العلماء بقيادة *R. M. Blaese* وذلك بعد أخذ موافقة معاهد الصحة القومية *National Institutes of Health (NIH)* بالولايات المتحدة الأمريكية. وقد نشرت التفاصيل العلمية لهذا العلاج في العدد ٢٧٠ من مجلة *Science* لعام ١٩٩٥. وقد بدأ العلاج بسحب كمية من دم الفتاة ثم فصل الخلايا التليفية وزرعها في أطباق زجاجية. بعد ذلك أجريت عملية تحميل جين الإنزيم الناقص على ناقل *retrovirus* فيروسي من الطراز المعروف باسم *neovirus* وعرضت الخلايا التليفية له. وفي ١٤ سبتمبر ١٩٩٠ أعيدت الخلايا التليفية المحملة بجين الإنزيم الناقص إلى الأنوعية التنوية لطفلة المريضة. وقد تكررت هذه العملية ١١ مرة على مدى عامين تحسن خلالها الأداء المناعي للطفلة وتحسنت صحتها بوجه عام. وفي الفترة نفسها أجريت محاولة ثانية على طفلة أخرى عمرها ٩ سنوات تدعى سثيا *Cynthia* مصابة بالمرض نفسه وتكلفت بالتجارب أيضا (راجع شكل ٤).

ومن أشهر من أودى هذا المرض بحياتهم طفلي يدعى ديفيد *David* (راجع شكل ٩) حتى أن استعرضنا قصته في مقدمة هذا الكتاب.



(شكر ١١٥)

تحويلات نيوكلينية نوكب *Deoxyadenosine*



(شكل 11)
تخليق المواد الستيرويدية،
ومواقع الطلل الخلقى فى
المراحل المختلفة

سادساً : أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب التحويلات الغذائية للاسترويدات

Disorders of Steroid Metabolism

يوضح شكل ١١٦ مسارات بيوكيميائية خاصة بتحقيق مركبات الاسترويدات *Steroid biosynthesis*. وتوضح الأسهم المقطعة عدداً من المواقع التي يصيبها الاضطراب لأسباب جينية (وراثية) مما يترتب عليه حدوث مشاكل صحية.

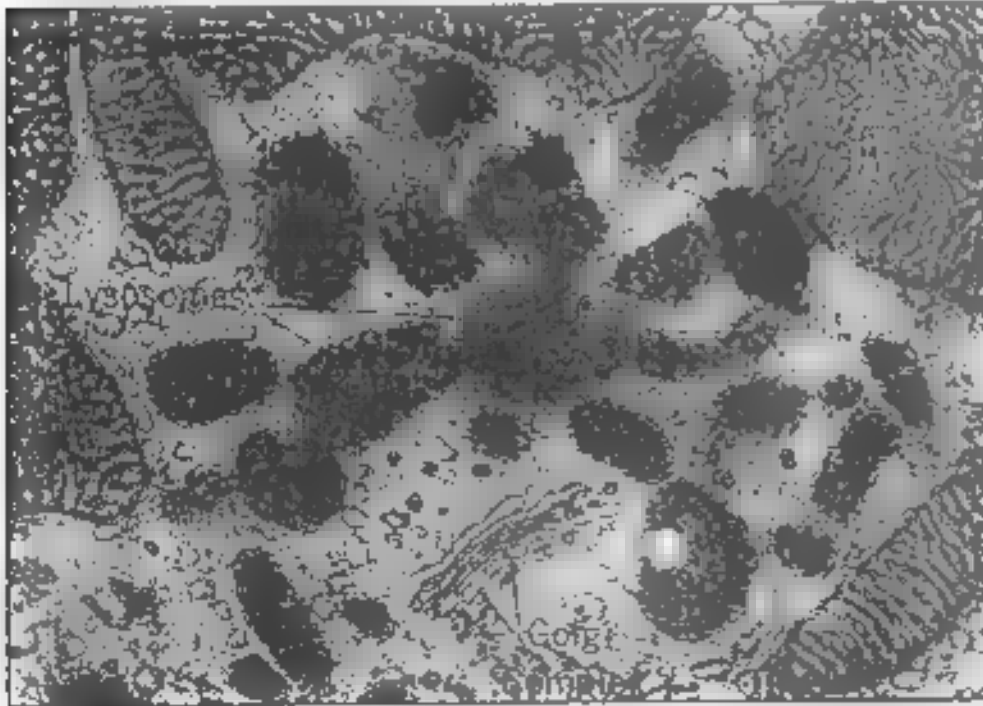
Congenital Adrenal Hyperplasia الغدة جاركلوية

تنتج هذه الحالة بسبب اضطراب في مسار التفاعلات البيوكيميائية اللازمة لتكوين الاسترويدات *steroid biosynthesis* في الغدة جاركلوية حيث يتوقف هذا المسار عند خطوة معينة نتيجة غياب الإنزيم اللازم لاستكمال مسار التفاعلات (الشكل ١١٦). وترجع هذه الحالة المرضية في الأغلب إلى نقص إنزيم *21-hydroxylase* (الخطوة ٢ في الشكل ١١٦). إلا إنه في قليل من الحالات قد ترجع الحالة إلى نقص إنزيم *11 β -hydroxylase* (الخطوة ٤ في الشكل ١١٦) أو إلى نقص إنزيم *17 α -dehydrogenase* (الخطوة ٢ في الشكل ١١٦).

ويرجع سبب ظهور الأعراض المرضية في هذه الحالات إلى تراكم المواد السابقة على موقع حدوث عطل مسار التفاعلات الكيميائية بسبب غياب الإنزيم. ذلك أن هذه المواد لها تأثير يشبه تأثير الهرمون الذكري تستثيرون *testosterone*. ومن أهم أعراض هذه الحالة كبر حجم البظر *Clitoris* وتضخم الشفرين الكبيرين في الأمهات التناسلية الخارجية للأُنثى وهو ما يوصف بأنه ميل للذكورة *Virilization*.

سابعا: أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*

يحتوى سميتوبلازم الخلايا على أكياس صغيرة لها غلاف غشائي (شكل ١١٧) وتحتوى داخلها على (٥٠) إنزيماً خاصاً. وتقوم هذه الإنزيمات بهضم المواد التي ترد إلى داخل الليزوسومة ويبدأ التخلص منها سواء كانت هذه المواد بروتينية أم كربوهيدراتية أم دهنية أم أحماضاً نووية. والجندول الأتى يوضح أمثلة من هذه الإنزيمات.



(شكل ١١٧)

صورة بالمجهر الإلكتروني توضح
الليزوسومات والبيوسومات
وجهاز جولجي في إحدى
خلايا قشرة الغدة جار الكلى

Some Enzymes Present in Lysosomes

Enzyme	Substrate
Proteases and peptidases	
Cathepsin A, B, C, D and E	Various proteins and peptides
Collagenase	Collagen
Arylamidase	Amino acid arylamides
Peptidase	Peptides
Nucleases	
Acid ribonuclease	RNA
Acid deoxyribonuclease	DNA
Phosphatases	
Acid phosphatase	Phosphate monoesters
Phosphodiesterase	Oligonucleotides, phosphodiesters
Phosphatidic acid phosphatase	Phosphatidic acids
Enzymes acting on carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids	
Beta-galactosidase	Beta-galactosides
Acetylhexosaminidase	Acetylhexosaminides, heparin sulfate
Beta-glucosidase	Beta-glucosides
Alpha-glucosidase	Glycogen
Alpha-mannosidase	Alpha-mannosides
Sialidase	Sialic acid derivatives
Enzymes acting on glycosaminoglycans	
Lysozyme	Mucopolysaccharides, bacterial cell walls
Hyaluronidase	Hyaluronic acid, chondroitin sulfates
Beta-glucuronidase	Polysaccharides, mucopolysaccharides
Arylsulfatase, A, B	Arylsulfates, cerebroside sulfates, chondroitin sulfate
Enzymes acting on lipids	
Phospholipase	Lecithin, phosphatidyl ethanolamine
Esterase	Fatty acid esters
Sphingomyelinase	Sphingomyelin

وأحياناً يفتقر أحد هذه الإنزيمات نتيجة اضطراب في الجين المسؤول عن تخليق هذا الإنزيم، وبالتالي فإن مواد أو مركبات يكون قد تم ابتلاعها داخل الليزوسومات لن يتم هضمها وبالتالي تتراكم داخل الليزوسومات، وينشأ عن ذلك مخاطر صحية متنوعة حسب الإنزيم المصاب، ويعرف الآن أكثر من 30 مرضاً وراثياً تنشأ عن ذلك وتعرف باسم (أمراض التخزين في الليزوسومات *Lysosomal Storage Diseases*). ويزيد تراكم المواد داخل الليزوسومات من أحجامها كما يشكل تبيلاً على الخلية ويخل بوظائفها.

والجدول الآتي يوضح بعض هذه الأمراض:

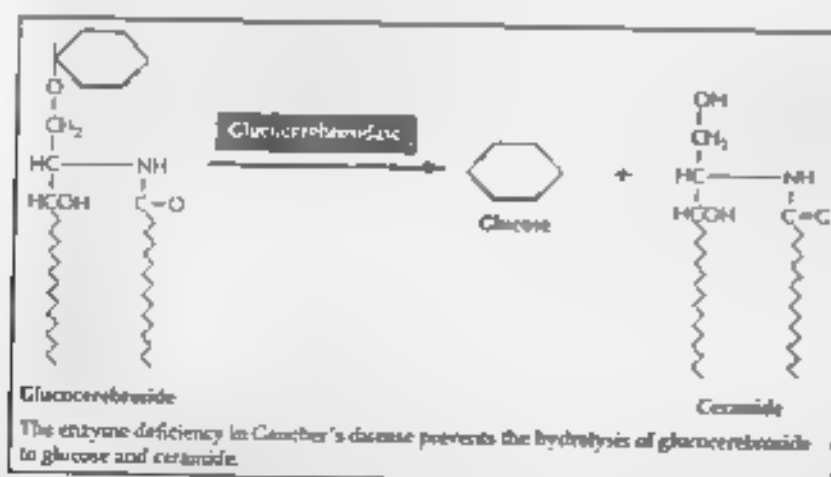
STORAGE DISEASES CAUSED BY A LACK OF A LYSOSOMAL ENZYME

Disease	Major Polysaccharide or Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Type II glycogenosis (Pompe's disease)	Glycogen	α -Glucosidase
Gaucher's disease	Ceramide glucoside (glucocerebroside)	β -Glucosidase
Niemann-Pick disease	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Krabbe's disease	Ceramide galactoside (galactocerebroside)	β -Galactosidase
Metachromatic leukodystrophy	Ceramide galactose-3-sulphate (sulphatide)	Sulphatase
Ceramide lactoside	Ceramide lactoside	β -Galactosidase
Fabry's disease	Ceramide trihexoside	α -Galactosidase
Tay-Sachs disease	Ganglioside GM ₂	Hexosaminidase A
Tay-Sachs disease variant	Globoside (plus ganglioside GM ₂)	All hexosaminidases
Generalized gangliosidosis	Ganglioside GM ₁	β -Galactosidase

مرض جوتشر *Gaucher's disease*:

ينشأ مرض جوتشر عن غياب إنزيم *glucocerebrosidase* الذي يقوم بهضم المركب عديد ايتسكر المعروف باسم *glucocerebroside* داخل الليزوسومات وفقاً للمعادلة (شكل ١١٨). وكما ذكرنا من قبل فإن نقص الإنزيم يحد على خلل في الجين المسئول عن تكوينه. وقد أمكن في عام ١٩٨٥ تحديد الجين المسئول عن مرض جوتشر. وقد عزى المرض إلى طفرات عديدة في هذا الجين تؤدي كل منها إلى ظهور أعراض مرضية معينة. ويشجع هذا المرض لدى مجموعة اليهود الآشكناز *Askenazi-Jews*.

وهناك طرازان على الأقل من هذا المرض. الطراز الأول *Type I* : وهو يصيب البالغين حيث يعانون من آلام في المفاصل والجلع - ويمس كل من الطحال والكبد متضخمًا، كما يعاني المريض من مشاكل في عظام الفقرات ومفصل الورك وأعلى عظم الفخذ فضلاً عن ألتهميا. وقد وجد أن الخلل يصيب الخلايا الأكولة بالكبد والطحال.



(شكل ١١٨) تصنيف مرض *Gaucher* يتقسم إنزيم *glucocerebrosidase*

إلى ثلاثة أنواع *hydrolysis* مركب *Glucocerebroside*

الطراز الثاني // *Myo II*: وهو يصيب الأطفال في أعمر ٣ - ٦ أشهر حيث يعانون من تضخم الكبد والطحال فضلاً عن مشاكل تمرى الجهاز العصبي وعمليات التكوين والنمو. وتتعدد إصابات الرثا بالنعوى. وعادة يتوفى الطفل وهو في عامه الثاني. ويتم التأكد من التشخيص إذا ما وجد نقص في نشاط إنزيم *B-glucuronidase* في خلايا الدم البيضاء. ويجرى التعامل مع المريض عن طريق عقاقير تخفيف الآلام وإجراء جراحات استئصال جزء كبير من النضال المتضخم. وقد أجريت محاولات ناجحة لإعطاء المريض الإنزيم المتناقص *enzyme replacement therapy* بعد تحميل *mannose-6-phosphate* عليه مما يساعد على توجيهه إلى باطن الليزوسومات بشكل يستهدف الخلايا الأكولة (في حالة الطراز الأول). إلا أن تكلفة علاج مريض واحد قدرت بحوالي ٣٨٠.٠٠٠ دولار أمريكي في السنة. وتجرى حالياً محاولات لتطبيق استراتيجيات أخرى للعلاج تكون أقل تكلفة.

ثامناً : أمراض وراثية مرتبطة بـ *كروموسومات الشق (جنين)*

هناك عدد من الأمراض الوراثية التي تقع جيناتها على *كروموسوم الشق (X)*. وكما هو معروف فإن خلايا الإناث تحتوي على *كروموسومين XX*. أما في خلايا الذكور فنجد أن *كروموسوم الشق* هذا (X) ويمكن تصنيف الأمراض الوراثية المرتبطة بالـ *كروموسوم (X)* كما يلي :

(أ) أمراض وراثية لها جين سائد على *الكروموسوم X* :

يمكن التعرف إلى هذه المجموعة من الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريشيا الموصفات الآتية (شكل ١١٩).

١ - أن يرث الذكور المصابون المرض إلى جميع نسلهم من الإناث دون أن يصاب أى من أولادهم الذكور بالمرض.

٢ - الإناث الملقحات من ذكور غير مصابين بالمرض يورثن المرض إلى نصف عدد نسلهم من الذكور والإناث

وهذه المجموعة من الأمراض غير شائعة. ومن أمثلتها نذكر ما يلي :

١ - *فرط نمو الشعر العام الخلقي (CGH) Congenital Generalized Hypertrichosis*

فى هذه الحالة ينمو الشعر بغزارة على الوجه والتعف العلوى من الجسم (شكل ١٢٠). ويكفى ظهور الجين على أحد *كروموسوم (X)* لتظهر الحالة لغير المصابة. وتبدو الحالة أقل شدة في الإناث بسبب الهميونات الأنثوية ولوجود *كروموسوم (X)* آخر طبيعي. وفي خريطة العائلة (شكل ١٢٠) يلاحظ أن الرجل المصاب فى الجيل الثانى لم يرث الصفة لأى من أولاده الذكور لأن كلا منهم لم يأخذ *الكروموسوم (X)* من هذا الأب.

٢ - *التبقع القصورى (IP) Incontinentia Pigmenti*

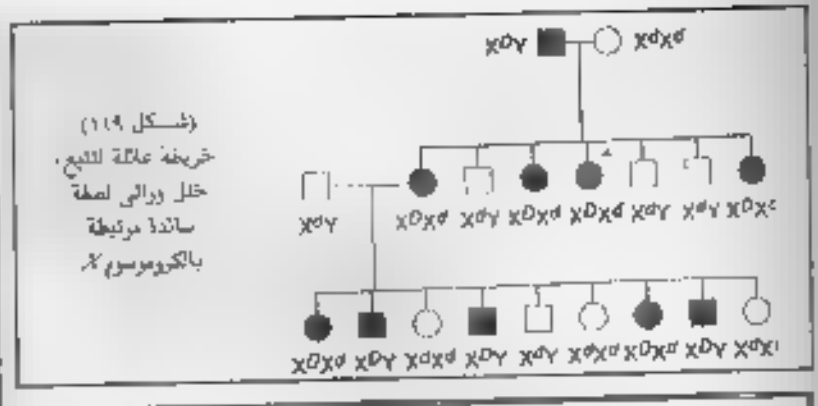
يعرف الجين المسئول عن هذه الحالة باسم *NEMO* وهو يؤثر على الأنسجة الناتجة عن خلية الاكتوبرم فى الجنين مثل الجلد والشعر والأظافر والأعين والمخ. ويؤدى هذا الجين إلى وفاة الأجنة الذكور قبل الولادة. وفى الإناث يؤدى الجين إلى تبقع جلد السيقان بلون بنى. وفى حديثى الولادة تظهر على الجند حويصلات صديدية صغيرة صفراء اللون. وقد تؤدى الحالة فى الإناث إلى فقد الشعر ومشاكل فى الرؤية بسبب عيوب فى الأوعية الدموية بالشبكية. بالإضافة إلى عيوب وتناقص للألسان، كما قد تؤدى الحالة إلى شلل وتخلف عقلى.

(ب) أمراض وراثية لها جين متنح على *الكروموسوم X*.

هذه المجموعة من الأمراض أكثر شيوعاً من المجموعة السابقة. ويمكن التعرف إلى هذه الأمراض الوراثية إذا حققت قواعد توريشيا الموصفات الآتية (شكل ١٢١).

١ - تظهر الحالة المرضية فى الذكور أكثر من الإناث. ذلك أن ظهور الحالة المرضية فى الإناث يقتضى أن يكون كل من الأب

والأم يحمل جين المرض (مثلاً *X^aX^a* مثلاً). بينما ظهور الحالة المرضية فى الذكور يكفيه أن تحمل الأم جين المرض.



(شكل ١٢٠) صورة لطفل عمره ست سنوات
مصاب بالمرض الوراثي
Congenital generalized
hypertrichosis (CGH) في
خريطة أنساب تفل
الذكر المصاب في الجيل الثاني والحالة الوراثية هي كل
نوعه من الإناث بينما لم يصب أي من أولاده الذكور

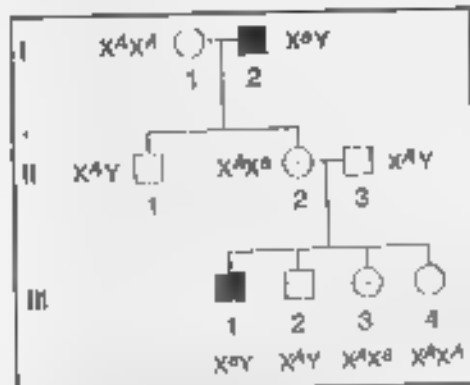


٢ - ألا يظهر المرض في نسل الذكور الذين يظهر عليهم المرض ولكن الفصل من الإناث يكون حاملا للجين، على أساس أنهم يرثون جين المرض من الأب. وفي الجيل الثاني نجد أن نصف الأولاد الذكور لهؤلاء الإناث الحاملين للجين سيظهر عليهم المرض. ومن الأمراض الوراثية التي جينها متنح ويقع على الكروموسوم X) نذكر ما يلي:

١- مرض نزف الدم (هيموفيليا) *Hemophilia*

عند حدوث نزيف يتجلط الدم عادة، ويساعد هذا التجلط - إذا كان الجرح محدودا - إلى انسداد الجرح وإيقاف النزف مما يحمي حياة الفرد. وتتكون الجلطة *clot* من بروتين يعرف باسم «فيبرين *Fibrin*» يترسب على هيئة شبكة غير ذائبة من مادة ليفية، وتوجد هذه المادة في بلازما الدم على صورة بروتين ذائب يعرف باسم فيبرينوجين *Fibrinogen*.

وحسب نظرية هاوك *Howell* فإن تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين يتطلب توفر مادة «الثرومبين *Thrombin*» التي توجد في بلازما الدم على هيئة بروتومين *Prothrombin*.



(شكل ١٢١) خريطة أنساب لتعقيد ثوريت
صفة متنحية مرتبطة بالكروموسوم X. لاحظ
أن جين العائلة المرضية الظاهرة على الذكر في
الجيل الأول نقل إلى الأينة في الجيل الثاني دون
أن يعبر عن نفسه ثم عبر الجين عن نفسه في
الذكر في الجيل الثالث، لاحظ أيضا أنه لا يمكن
التمييز ظاهريا بين الفردين III-3 و III-4

وواقع الأمر أن عملية تجلط الدم تحدث من خلال خطوات معقدة تشمل وجود عدد كبير من المركبات الكيميائية. ومنعا لتخلط واللبس بين أسماء هذه المركبات فقد قامت اللجنة العالمية لتوحيد تسميته عوامل تجلط الدم بتقسيم هذه المركبات (وعدها ١٢) بأرقام رومانية من ١ - ١٣، حيث وجد أن المركب رقم (٦) لا وجود له في واقع الأمر. (انظر الجدول).

Numerical system for nomenclature of blood clotting factors

Factor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Labile factor, proaccelerin, accelerator (Ac-) globulin
VI	Proconvertin, serum prothrombin conversion accelerator (SPCA), cothromboplastin, autoprothrombin I
VIII	Antihemophilic factor, antihemophilic globulin (AHG)
IX	Plasma thromboplastin component (PTC) (Christmas factor)
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Laki-Lorand factor (LLF)

ويُعرف طرازان من مرض نوزف الدم (شكل ١٢٢). أولهما يُعرف باسم هيموفيليا أ *Hæmophilia A*، وهو الأكثر شيوعاً ويرجع إلى نقص مركب رقم VIII واسمه *Antihæmophilic factor (AHF)*. والطراز الثاني من مرض نوزف الدم يُعرف باسم هيموفيليا ب *Hæmophilia B* وهو يرجع إلى نقص مركب رقم IX واسمه *Christmas factor (CF)*.

وواقع الأمر أن هذين المركبين ضروريان لتنشيط التركيب رقم III المعروف باسم عامل ستوارت *Stuart Factor* الذي يعمل على تحويل البروترومبين إلى ثرومبين، ويعمل الأخير على تحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين.

وعادة يُشار إلى هيموفيليا ب، بأنه مرض الكرسماس *Christmas disease* كما يُشار إلى هيموفيليا أ بأنه الهيموفيليا الكلاسيكية *Classical disease* أو المرض التكي *Royal disease*. فذلك أنه كان قد أصاب بالوراثة كثيراً من رجال العائلات المالكة في أوروبا حيث كانت الملكة فيكتوريا تحمل جين هذا المرض على أحد الكروموسومين (X). ويكفي وجود هذا الجين على الكروموسوم (X) في الرجال ل يظهر عليهم المرض. أما الإناث فلا يظهر عليهم المرض إلا إذا كان جين المرض موجوداً على كل من الكروموسومين (X,X).

وعلى ذلك فإن نصف أعداد (أنثى) الأم الحاملة للمرض يكونون مصابين بهذا المرض.

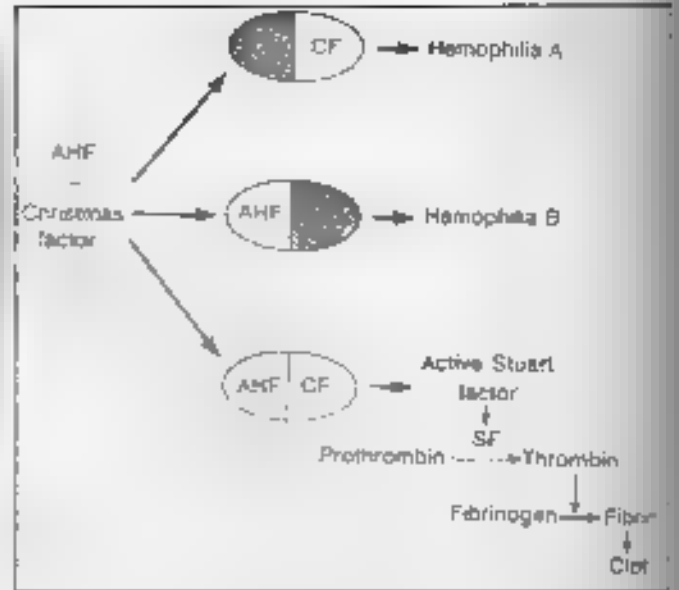
وكثير ما تظهر الحالة المرضية عند إجراء عمليات الختان *Circumcision* وعند حياض *menstruation* الإناث. ويوضح (شكل ملون ١٢٣) نوارث الهيموفيليا في نسل الملكة فيكتوريا ملكة إنجلترا والتي كانت حاملة لجين المرض. وبالمثل فإن المرض لديها نشأ عن طفلة أصابت الكروموسوم (X) الذي جاء إليها من والدها إدوارد توفى كنت، الذي أنجبها وهو في عمر الثانية والخمسين حيث يزيد معدل حدوث الطفرات في الخلايا التناسلية مع تقدم السن.

وقد أنجبت الملكة فيكتوريا تسعة أطفال وظهرت الحالة المرضية عند طفليها الثامن *Leopold* الذي توفي وهو في عمر الثالثة والثلاثين. وفي الواقع فقد وُثِرَ مرض الهيموفيليا ثمانية من الـ ٢٥ ذكراً في أربعة أجيال من ذرية الملكة فيكتوريا.

ومن الأحداث التي سجلها التاريخ في هذا الصدد أن الإتحاد الثالث للملكة فيكتوريا كان للأميرة *Alix*، التي تزوجت ابنته ألكس أو الكسندرا *Alex or Alexandra* من قيصر روسيا نيكولاس الثاني *Nicholas II* (شكل ١٢٤). وقد أنجب القيصر والقيصرة *Czarina* أربع بنات من أولها *Olya*، ماري *Maria*، تاتيانا *Tatiana* - أناتاسيا *Anastasia* قبل أن يتجلبا ابنتهما الذكر ألكسيس *Alexis* الذي طال انتظاره والذي كان من المفترض أن يرث عرش روسيا. ونسب الخط أن ألكسيس ورث مرض الهيموفيليا مما جعل أبواه يتلمسان كل الطرق لشفاء بيمهما من هذا المرض. وقد وقعوا إزاء ذلك في حبال الخداع عقيم الناس والدهاء راسبتين *Rasputin* الذي أوهم القيصر والقيصرة أنه يستطيع علاج ألكسيس. وظل الأيون أسيرى راسبتين، وانهارت أحوال الدولة إلى أن قامت الثورة البلشفية وقد جاء لتفويض بعداد جميع الأقارب المقيمة للأسرة في ١٧ يونيو ١٩١٨، ولكن ظل مكان الجثث غير



(شكل ١٢١)
المجر نيكولاس الثاني - القيصرية ألكسندرا
وبنتهما الأربع وبنتها ألكسيس تفسد
بالهيموفيليا



(شكل ١٢٢)
تسمى حالة هيموفيليا A، بـ AHF، وفي حالة هيموفيليا B، بـ CF، وفي الحالة السوية حيث يتوفر كل من AHF و CF يمكن الدم أن يتجلط حيث تتفاعل التفاعلات الكيميائية اللازمة لذلك

معلوم. وفي عام ١٩٩١ تم العثور على مقبرة جماعية قرب مدينة يكاتيرينبرج *Yekaterinburg* الروسية حيث وجد رفات رجس أنه يخص عائلة قيصروسيا الأخير نيكولاس الثاني. وفي عام ١٩٩١ قامت مجموعة من خبراء الحمض النووي DNA من بريطانيا - ستخلص هيئات من الحمض النووي من بقايا العظام وآخرون علمهم فحوصاتهم العملية مقارنة هيئات نُظِّت من خلايا دم أمير فليپ *Prince Philip* قريب القيصرية ألكسندرا. وتم التأكد من حقيقة الرفات. وفي ١٧ يوليو ١٩٩٨ أقيمت مقبرة خاصة بهذه الأسرة بعد ثمانين عاما من حادثة الإعدام.

٢. عمى الألوان *Colour blindness*

يوجد بشبكة العين *cones* طرازان من الخلايا المتخصصة هما الأهدسة *rod* والمخاريط *cones*، ويمرّز إلى المخاريط المقبرة عنى تمييز الألوان. وتتميز المخاريط إلى ثلاثة طرز على أساس ما يحويه كل طراز من صبغيات لونية *photopigments*. ويتكون كل صبغ لوني من جزء يعرف باسم ريتينال *retinal* - وهو مشتق من فيتامين A - وجزء بروتيني يعرف باسم أوبسين *opsin*. وتختلف طرز الصبغيات اللونية الثلاثة حسب طراز الأوبسين الذى تحتويه وذلك وفقا لما يلي:

- أوبسينات الموجة القصيرة للضوء (البنفسج - ٤٣٠ - ٤٩٠ نانومتري) ويقع انجوين الخاص بها على الكروموسوم رقم (٧).
 - أوبسينات الموجة المتوسطة للضوء (الخضراء - ٤٩٠ - ٥٤٥ نانومتري) ويطلق على عى اللون الأخضر اسم *deuteranopia*.
 - أوبسينات الموجة الطويلة للضوء (الحمراء - ٦٢٠ - ٧٨٠ نانومتري) ويطلق على عى اللون الأحمر اسم *protanopia*.
- وتقع جينات أوبسينات الموجة الخضراء وأوبسينات الموجة الحمراء على الكروموسوم (X). ويلاحظ أن عى اللون الأزرق نادر الحدوث. والمصابون بعى اللونين الأحمر والأخضر لا يستطيعون تمييز ألوان (١٦) الذى تكونه الدوائر الخضراء. فى مركز الشكل الملون (١٢٣). ويوضح الشكل الملون رقم (١٢٦) آلية حدوث عى الألوان نتيجة نقصان وعيوب غير متوازن *Unbalanced Chromosomes and Crossing Over* بين الكروموسومين (X) فى خلايا الخصية المنتجة للحيوانات أثناء الانقسام الاختزالي. وتمثل الشرائط الحمراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون الأحمر. كما تمثل الشرائط الخضراء فى هذا الشكل موقع جين أوبسينات اللون

الأخضر. ونعتمد توازي *melanogenesis* الكروموسومين عند التئالب والميوز فإن القطع المتبدلة لا تكون متكافئة، وبذلك تنتج بويضات تحتوي على كروموسومات (X) غير متوازنة فيما تحويه من جينات الأوبسيدات. فإذا ما خضبت هذه البويضات نتج نسل له جينات أوبسيدات إما أقل وإما أكثر من الحالة الطبيعية. كما أن الابن الذي به كروموسوم (X) ينقصه جين للأوبسين سيكون مصابا بمرض الألوان.

٣ - جفاف وحرشفة الجلد *Ichthyosis* :

يميل لون جلد الشخص المصاب إلى اللون البني، كما يتميز بالخشونة والجفاف وشهور الحراشف عليه، ومن هنا سميت الحالة *ichthyosis* تشبها بجلد الأسماك. وحين المرض متبع ويقع على الكروموسوم (X). ويظهر شكل ملون ١٢٧ ساق مريض مصاب بهذه الحالة حيث ينقص خلايا الجك إنزيم ضروري لتطهير هذه الخلايا من الكوليسترول. كما لا يحدث تماثل لخلايا الطبقة العليا من البشرة كما يحدث في الحالة السوية. وتوضح خريطة العائلة المرفقة بالشكل توريث الصفة من رجل إلى حفيد.

٤ - مرض تأنيث الذكور (عدم الحساسية لهرمون الذكورة)

Testicular feminization syndrome (Androgen insensitivity syndrome)

هذه حالة إناث في شكلهن الخارجي، وتكون من حيث التركيب الخلوي، فني هؤلاء تبدو الملامح الجسدية أنثوية من حيث وجود الفرج ونمو الثديين واتساع الحوض. ويمكن لهؤلاء أيضاً الزواج كأنثى، ولكنهن لا ينجبن بسبب انسداد المهبل وغياب الرحم. ومن الثير لهذه الحالة أن الكروموسومات الجنسية لدى هؤلاء تتبع الطراز الذكري (XY)، ولأن لهؤلاء الإناث خصى توجد إما داخل تجويف البطن وإما داخل نسج شفرى الفرج *the labia of the vulva* وترجع هذه الحالة إلى خلل في الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة *androgen receptor protein* (المخطوطة رقم ٤ في شكل ١١٦)، مما يفقد تأثير هذه الهرمونات على مسار تكوين الجهاز التناسلي الذكري. فالأنثوية في البشر تظهر ما لم تعمل محددات الذكورة على الوجه السليم. بمعنى أن ظهور الذكورة يحتاج إلى توفر نشاط محددات الذكورة. وتحدث الإشارة إلى أن الجين المسئول عن تكوين البروتين الداخل في بناء مستقبلات هرمونات الذكورة يقع على الكروموسوم (X)، ومقرر انتشار هذه الحالة غير السوية بمعدل حالة لكل ٢٥.٠٠٠ ذكر.

وغالباً ما تصاب الخصى هنا بالسرطان، ولذا يلزم استئصالها جراحياً، كما يجب إعطاء هؤلاء جرعات من هرمون الاستروجين للمساعدة على إظهار الصفات الأنثوية وتجنب إصابتهن بهشاشة العظام *Osteoporosis*.

٥ - نقص إنزيم جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

يرجع نقص هذا الإنزيم إلى جين متنح يقع قرب طرف الذراع القصية للكروموسوم (X) وهو ما يشار إليه بالموقع *Xq28*. ويؤدي نقص هذا الإنزيم إلى حساسية ضد تناول بعض العقاقير مثل عقار *primaquine* الذي يستخدم لعلاج مرض الملاريا، فيؤدي تناول العقار إلى نقص خلايا الدم الحمراء ونقص الهيموجلوبين ويرقان *jaundice* ودكته لون البول. كما يوجد لدى هؤلاء الذين ينقصهم الإنزيم حساسية ضد تناول الإسبيرين وعقاقير *Sulphonamides*. وكذا حساسية ضد تناول الفول *fava beans*، وهو ما يعرف باسم *favism*، وكذا حساسية من التعرض لكرات انفصال *moth balls*. وتشيع هذه الحالة لدى الزنوج *Negroes* بدرجة أكبر من شيوخها في القوقازيين *Caucasians*.

ويعطى هذا مثالاً آخر في مجال علم الوراثة الدوائي *Pharmacogenetics*. كما يعطى مثالاً لتفاعل البيئة مع العوامل الوراثية، وهو ما يعرف باسم *Ecogenetics*.

٦ - وهن العضلات *Muscular Dystrophy* :

هذه مجموعة من الأمراض يجمع بينها فقد مسثرو في الخلايا العضلية. وفي الحالة المعروفة باسم (وهن عضلي دوتشين) *Duchenne's muscular dystrophy (DMD)*، تظهر أعراض المرض على أنطق المصاب عندما يصل عمره ما بين ٣ - ٥ سنوات حيث يبدأ الفقد التدريجي للعقلات ويسنم بلا هواة. ويضعف المصاب عند الجلوس والقيام إلى التلوي أثناء الحركة، وينتهي الأمر بأن يصبح الطفل قميًا على كرسي تدفع باليد *ambulator* وهو في عمر الثانية عشرة. ويتوفي وهو في أوائل العشرينات نتيجة فشل في عملية التنفس.

وهناك حالة أخرى تعرف باسم (وهن عضلي بيكي) *Becker's muscular dystrophy (BMD)*، وهي أقل قسوة على المريض من الحالة سابقة الذكر.

ويقع جين وهن العضلات على الكروموسوم (X)، وهو جين متنح. ولذا فالحالة أكثر شيوعا في الذكور. والجين مسئول عن إنتاج بروتين وزنه ٢٧ كيلو دالتون يعرف باسم ديستروفين *Dystrophin* (شكل ملون ١٢٨). ويصل هذا البروتين ما بين خيوط الأكتين في سيتوبلازم الليفة العضلية وبروتين آخر عابر للغشاء الخلوي *transmembrane protein* يضمن بدوره بكونات المواد الواقعة بين الخلايا *Extracellular matrix*. وبهذا يعمل الديستروفين على ربط الهيكل الخلوي (الأكتين) بالمواد الواقعة خارج الليفة العضلية، وهو دور ضروري لقيام الليفة العضلية بانتقاضاتها بصورة سليمة. وفي حالة *DMD* تؤدي الطفرة إلى غياب الديستروفين، وفي حالة *BMD* تؤدي الطفرة إلى اضطراب في تكوين هذا البروتين.

وباستخدام تقنية *Polymerase Chain Reaction (PCR)* يمكن تحديد وجود الجين المعرض (الطافر) في الأمهات من جهة، كما يمكن تحديد ما إذا كان الجين وراثي إلى الجنين، كما يمكن استغلال التقنية نفسها مع الأجنة المخصبة في الزواج قبل نقل الجنين إلى الرحم. ولكن هذا الأسلوب للأسف لا يحل المشكلة تماما ذلك أن ثلث الحالات تنشا عن طريق طفرة في الأفراد أنفسهم وليس عن طريق التوريث مما جعل البحث عن علاج للمرض أمرا مطلوبًا.

تاسعا، امراض وراثية تنشأ عن خلل في اعداد تكرارات تتابعات نيوكليوتيدات معينة في الحمض النووي *DNA* : توجد في مواقع معينة بالكروموسومات تتابعات تكرارية من القواعد النيتروجينية في الحمض النووي *DNA*. وفي الحالة السوية يكون عدد تكرار هذه التتابعات في حدود معينة. وأحيانا يهطل عدد تكرار هذه التتابعات ويؤدي ذلك إلى حالات مرضية.

ويوضح الجدول الآتي نماذج من هذه الأمراض ونسب انتشارها في كل منها وعدد تكراراته في الحالة السوية والحالة المرضية وكذلك أهم الأعراض المرضية في كل حالة :

Triplet Repeat Disorders

Disease	mRNA Repeat	Normal Number of Copies	Disease Number of Copies	Symptoms
Fragile X syndrome	CGG or CCG	6-50	200-2,000	Mental retardation, large testicles, long face
Friedreich ataxia	GAA	6-29	200-900	Loss of coordination and certain reflexes, spine curvature, knee and ankle jerks
Haw River syndrome	CAG	7-25	40-75	Loss of coordination, uncontrollable movements, dementia
Huntington disease	CAG	10-34	40-121	Personality changes, uncontrollable movements
Jacobson syndrome	CGG	11	100-1,000	Poor growth, abnormal face, slow movement
Myotonic dystrophy type I	CTG	5-37	80-1,000	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Myotonic dystrophy type II	CCTG	<10	>100	Progressive muscle weakness; heart, brain, and hormone abnormalities
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	14-52	40-55	Muscle weakness and wasting in adulthood
Spinocerebellar ataxia (5 types)	CAG	4-44	40-130	Loss of coordination

وفيما يلي نتائج تفصيلية لبعض الأمراض الوراثية المرتبطة بخلل في أعداد تكرارات ترميمات النيوكليوتيدات:

١- عرض كروموسوم X الهش *Fragile X Syndrome*

يصيب هذا المرض الرجال والنساء من كافة الأعراق على حد سواء. ومن أعراضه: التخلف العقلي الذي تتباين حدته ما بين الدرجة المتوسطة إلى التخلف الشديد. وبالإضافة إلى ذلك تبدو رأس المريض كبيرة الحجم ويبدو وجهه إلى الاستطالة (شكل ١٢٩) ويبدو أذناه كبيرتي الحجم. وفي الرجال تكون الخصية كبيرة الحجم *Macroorchidism* (شكل ١٣٠). وقد

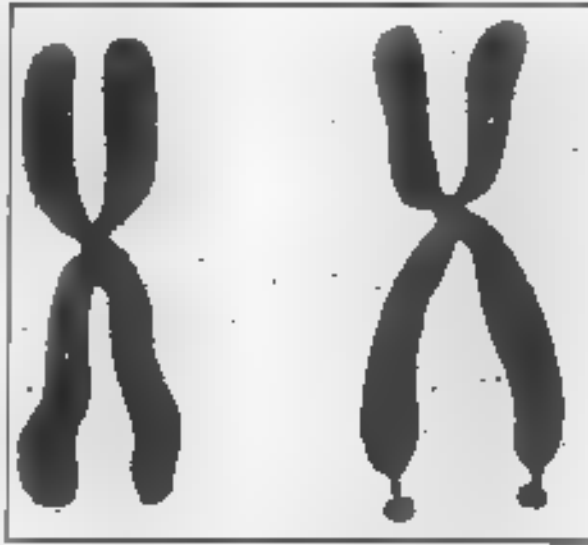
ينكسر الكروموسوم أحيانا عند موقع الخنصرة

وقد أوضحت الأبحاث الحديثة وجود جين قرب موقع البشاشة تشجع عنده ثلاثية *triplet* ثيوكلينوتيدات معينة هي *CGG* حيث تتكرر عند هذا الموقع في الخلية لمرة أقل من ٥٠ مرة وتحدث طفرة في هذا الجين الذي يعرف باسم *FMR-1* (والدالة على *Fragile-X-associated mental retardation*) تؤدي إلى زيادة تكرارات التتابع (*expansion of the triplet*) الموجودة عند طرف هذا الجين ليهتاج عددها بين ٢٠٠ - ٤٠٠. وتتسبب بذلك الحالة المرضية التي تزداد شدة أعراضها مع ازدياد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات.



(شكل ١٢٩)

المصابون بكروموسوم X الهش (X) ليس لديهم أي استجابة من صغرهم ويزداد ذلك مع تقدم العمر



(شكل ١٣٠)

كروموسوم (X) البشري يساعد إلى التمييز حيث تشاهد
ختموه واضحة قرب نهاية كل كروماتيد

ومن الشفق عليه أن آلية توريت عرض كروموسوم X البشري
وما يصاحبه من أعراض تحتاج إلى مزيد من الدراسات العلمية.
ويجدر هنا الإشارة إلى ما يلي:

= للجين المذكور بدائل تعرف باسم *premutation alleles* تحمل
تكرارات *CGG* بعدد أكبر من ٥٠ وأقل من ٢٠٠ وهي لا تؤثر على
حاملها (شكل ملون ١٣١). ولكنها تؤثر على نسل حاملي هذه
البدائل الجينية.

= حاملو الجين البديل من الذكور يورثون هذا الجين البديل
نسلهم مع تغير طفيف في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*.

= حاملو الجين البديل *allele* من الإناث يورثون جين المرض
FMR-1 لنسبهم مع زيادة كبيرة في عدد تكرارات الثلاثية *CGG*
تتراوح بين ٢٥٠ - ١٠٠٠ (راجع شكل ملون ١٣١).

وبلاحظ أنه كلما زاد عدد تكرارات ثلاثية النيوكليوتيدات
الذكورة في الأم زادت نسبة النسل المصاب بالحالة المرضية.

وفي الأسر التي لها تاريخ مرضي مع حالات التخلف العقلي يوصى بالكشف في الأجنة عن تواجد زيادة في تكرارات الثلاثية
CGG expansion of the triplet من طريق فحص خلايا الجنين *amniocytes* ومن المؤكد أن القرار المتخذ ضد بقاء الحمل تكتنفه
شكوك كبيرة إذا ما أوضح هذا الفحص أن عدد التكرارات لا يسمح بالحسم القاطع لتورث المرض.

وقد استطاعت شركة البيوتكنولوجي في عام ١٩٩١ تخليق جين *probe* للكشف عن وجود جين الحالة المرضية. وفي عام ١٩٩٧
استطاع علماء جامعة إنهنوس *Illinois* الأمريكية الكشف عن أن التخلل في هذا الجين يعطل تكوين بروتين ضروري للخلايا العصبية.

٢- مرض كينيدي *Kennedy's disease*:

يعرف هذا المرض أيضاً باسم *Spinobulbar muscular atrophy* وهو مرتبط بكروموسوم الجنس (X). ومن أعراضه ضمور وضعف
عضلات معينة بالجسم. ويرتبط هذا المرض بثلاثية النيوكليوتيدات *CAG* في الجين المسئول عن إنتاج مستقبلات الأندروجينات.
ففي الشخص الطبيعي يكون متوسط تكرار هذه الثلاثية ٢١ مرة بينما في الأشخاص المصابين بهذه الحالة المرضية يزداد التكرار
إلى ٤٠ - ٥٢ مرة، ويمطى هذا المرض مثلاً آخرًا للأمراض الوراثية التي تنشأ عن تعدد تكرار ثلاثية نيوكليوتيدات *expansion*
of trinucleotide repeats.

٢- مرض هنتنغتون *Huntington's Disease*:

يرجع هذا المرض إلى جين سائد نادر الانتشار. وقد سُمي باسم طبيب يعمل في نيويورك اسمه (جورج هنتنغتون) *George Huntington*
كان أول من وصف هذا المرض في بداية القرن العشرين. ولا تظهر أعراض هذا المرض عادة إلا في منتصف العمر
late onset، وتشمل هذه الأعراض تدهور في القدرات الذهنية يصل إلى حد التخلل *dementia*. كما تصبح حركة الجسم غير منضبطة
تشتمل على كثير من التلوى والتقلب غير الغير حتى إن المريض كان يسمى في البداية *Huntington's chorea*، حيث تشير كلمة
chorea في اليونانية إلى الرقص الذي يصاحبه حركات اعتزالية عنيفة. ويرجع هذا التدهور الذهني والمغص إلى تلف بعض
الخلايا العصبية بالمخ خاصة في منطقة *basal ganglia*، وينتهي الأمر بوفاد تشخيص نصيب. ومن أشهر من توفوا بهذا المرض
الغني الشعبي الأمريكي *Woody Guthrie* في عام ١٩٦٧. ومن أشهر الشافق في العالم التي ينتشر فيها هذا المرض قرية في فنزويلا

تقع على بحيرة *Maracaibo* تعرف باسم *San Luis*. وكان قد أنشأ هذه القرية مجموعة صغيرة من المهاجرين الذين قبعوا من أوروبا في بداية القرن التاسع عشر. وكان من بينهم سيدة تحمل جين هذا المرض وبسبب انعزال هذه المجموعة من المكان وتزاوجهم فيما بينهم فقط انتشر جين هذا المرض بين الأجيال. إنلاحقة من سكان هذه القرية.

وقد نجح فريق من الباحثين بقيادة جيمس جوزيف *James Gusella* يعمل في المستشفى العام في ماساتشوستس بالولايات المتحدة الأمريكية في تحديد جين المرض عام ١٩٩٣ باستخدام مجس الحمض النووي *DNA*. والجين سائد ويقع قرب طرف الكروموسوم رقم (١)، وهو يحقوى على عدد متزايد من تكرار ثلاثية القواعد التكرارية *CAG* يتراوح بين ٤٢ - ٦٦ مرة. بينما يحتوي الجين السليم على عدد أقل من هذه التتابعات يتراوح بين ١٦ - ٣٩ مرة فقط. ويعتقد أن الجين غير السوي ينتج عنه بروتين يدمر الخلايا العصبية في المنطقة المشار إليها في الخ. ومن المؤسف أن أعراض المرض لا تظهر إلا بعد منتصف العمر حيث يكون الفرد قد تزوج عادة وانتقل لجين إلى نسله.

وبحدثنا عدد ١٢ يناير ٢٠٠٥ من مجلة *Newsweek* الأمريكية عن تجارب العلماء في البرتغال وسويسرا على القوارض تعطى الأمل في التوصل إلى فيروس مهندس وراثيا يحقن في الدم ويعمل على تهدئة الأعراض وعدم تفاقم هذه الحالة المرضية.

عاشراً، أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووي *DNA*:

سبق أن ذكرنا أن الحمض النووي *DNA* يتعرض بمعدل عال لتغيرات تركيبية متعددة يمكن أن تؤدي إلى خلل في أدائه الوظيفي، إلا أن معظم هذه التغيرات سرعان ما يتم إصلاحها ذاتياً بفعل مجموعة من الإنزيمات تعرف باسم *DNA-repair enzymes*، ولكن نادراً ما تفشل آلية إصلاح الحمض النووي وينتج عن ذلك أمراض وراثية نستعرض هنا بعضها منها:

١ - سرطان المستقيم والقولون الوراثي *Inherited Colo-rectal Cancer*:

يشيع سرطان المستقيم والقولون في أمريكا وغرب أوروبا حيث يشكل حوالي ١٠٪ من حالات السرطان هناك. ومعظم حالات سرطان المستقيم والقولون شبيهة وراثية. ولا يكون للوراثة دور إلا في حوالي ١٦٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويوجد سرطان المستقيم والقولون الوراثي على طرازين:

(أ) السرطان العائلي الغدي *Familial Adenomatous Polyposis* وهو يشكل حوالي ١٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون.

(ب) سرطان المستقيم والقولون اللا عئلي (شكل ٦.٨ بالفصل الثالث)

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

وهو يشكل حوالي ١٥٪ من حالات سرطان المستقيم والقولون. ويرجع هذا الطراز إلى خلل في إصلاح خطأ الأزواج *Mismatch repair* في الحمض النووي *DNA* (تكرور موه رقم ٢) والحادثة أثناء تضاعفه. ويعتمد هذا الإصلاح في الإنسان على جين *MutS* (يُناظر جيناً مماثلاً يوجد في بكتيريا *E.coli*) وعلى ثلاثة جينات أخرى تتأثر الجين *MutL* الموجود في هذه البكتيريا. والخلل في هذه الجينات يؤدي إلى خلل في المبروتينات الناتجة عنها والتي تلعب دوراً أساسياً في إصلاح خطأ الأزواج في الحمض النووي *DNA* (راجع الفصل الثالث). وكان قد تم الكشف عن العلاقة بين هذا الطراز من السرطان والجينات المسؤولة عن إصلاح خطأ الأزواج الحادث في الحمض النووي *DNA* في عام ١٩٩٣. ويساعد الكشف عن الطفرات الحادثة في هذه الجينات على تشخيص وجود الخلل في الأجنة قبل الولادة *Prenatal genetic diagnosis* (في حالة الآباء انصابين مثلاً)، كما يساعد الكشف عن وجود الخلل في هذه الجينات في اتخاذ بعض الإجراءات التي تعمل على عدم ظهور المرض مثل استئصال الحثلعات الحميدة *benign polyps* قبل أن تتحول إلى حثلعات سرطانية. أو إعطاه عقاقير تحبط تطور الحالة إلى ظهور السرطان.

٢ - جفاف الجلد التقيقعي (*Xeroderma Pigmentosum* (XP):

تنشأ هذه الحالة تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية حيث يرتبط جزيئات *Thymine* على نفس شريط الحمض النووي *DNA* مما ليكون ما يعرف باسم *Thymine dimer* (راجع الأشكال ٥٥ - ٥٧ - ٦٤ وشكل ٥٦ بالفصل الثالث). وتنشأ المشكلة عن غياب الإنزيم المسئول عن إصلاح التغير الحادث في حمض *DNA*. ويرجع الكشف عن هذه العلاقة إلى العالم جيمس كليفر *James Cleaver*.

ويعانى المصاب بهذه الحالة من انتشار يقع داكنة على الجلد (شكل ملون ١٢٢) مع قابلية لسرطان الجلد *skin carcinoma* وسرطان الخلايا الصبغية *melanoma* مع ظهور خلل عصبي وتخلف عقلي. كما قد ينشأ لدى المرضى حساسية الجلد والأغصن ضد الضوء.

٢ - نقص الكبريت في الشعر (*Trichothiodystrophy*):

ينتج هذا المرض من اضطراب في المادة الوراثية لخمس جينات على الأقل وتعد آليات بتر النيوكليوتيد *nucleotide excision* وبتر القاعدة *base excision* التي سبق تناولها في الفصل الثالث. وشعر المريض يكون حشغياً *scaly* ولا يحتوى على القدر الطبيعي من عنصر الكبريت. وقد يبدو الطفل طبيعياً في العامين الأول والثاني. إلا أنه سرعان ما يعاني من بطء النمو والشيخوخة المبكرة (شكل ملون ١٢٣) والقزمية والتخلف العقلي وتنتهي حياته مبكراً.

حادى عشر : أمراض وراثية ترجع إلى خلل في المادة الوراثية للميتوكوندريا:

١ - مرض (ليبر) الوراثة للعصب البصرى

Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

يسبب هذا المرض العمى حيث يدمر العصب البصرى ما بين عمر ١٥ ، ٣٥ سنة. والذكور المصابون لا يورثون المرض إلى نسلهم، فالوراثة دائماً من طرف الأم المصابة.

وفي عام ١٩٨٨ اكتشف العالم دوجلاس ولاس *Douglas Wallace* وزملاؤه أن المرض يرجع إلى طفرة في زوج القواعد النيتروجينية رقم ١١٧٧٨ في حمض *DNA* بالميتوكوندريا (شكل ملون ١٣٢)، مما يؤثر على إحدى الوحدات التي تكون المركب (A) في سلسلة نقل الإلكترونات (الخاصة بالمركب *NADH*) حيث يوجد الحمض الأميني *Arginine* بدلاً من الحمض الأميني *Histidine*، ويؤثر إلى هذه الطفرة نصف عدد حالات مرض *LHON*.

وهناك أيضاً ٢ طفرات تحدث في *DNA* الميتوكوندريا وتسبب مرض *LHON*. فهذه اثنتان تؤثران في وحدات أخرى من المركب (A) الذى سبقت الإشارة إليه. وتقع هاتين الطفرتان عند الموقعين (١٤٤٨٤ ، ٣٤٦٠). أما الطفرة الثالثة فهي تحدث عند الموقع (١٥٢٥٧) وتؤثر على *Cytochrome b* الذى يعتبر جزءاً من مركب (III) في سلسلة نقل الإلكترونات. وهناك طفرة خاصة تحدث عند القاعدة النيتروجينية رقم (١٤٤٥٩) في *DNA* الميتوكوندريا تؤثر في إحدى الوحدات التي تكون المركب (A). وقد تسبب مرض *LHON* أو حالة مرضية أخرى تصيب العضلات.

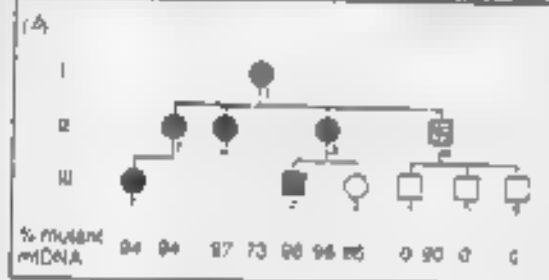
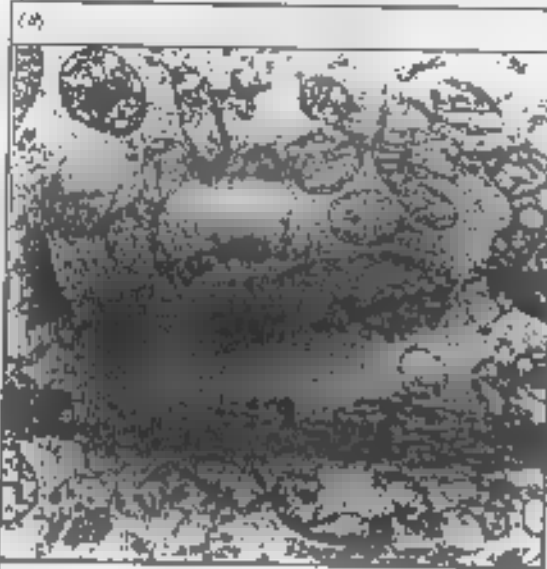
وتؤثر هذه الطفرات بالسلب على إنتاج الميتوكوندريا للطاقة. مما يعوق أداء الخلية المعتمد بشكل كبير على هذه الطاقة وينتهى الأمر بتدمير العصب البصرى وحدوث العمى.

ومن الجدير بالذكر أن الفرد يرث الميتوكوندريا الخاصة به من الأم حيث إن البويضات هي التي تحتوى على الميتوكوندريا وليس رأس الحيوان المنوى التي تدخل البويضة عند حدوث الإخصاب. ومن هنا فإن المرض يورث عن طريق الأم. وتوجد الميتوكوندريا بالآلاف في البويضة. وقد يظهر المرض أو لا يظهر اعتماداً على أعداد الميتوكوندريا التي تحمل الطفرات. فضلاً على أن هناك بعض الاعتقاد بمشاركة ظروف أخرى غير معلومة عن وجه الدقة تساهم على ظهور المرض.

٣ مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشعب الألياف العضلية الحمراء

Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibre Disease (MERRF):

يعانى المرضى هنا من تقلصات فى العضلات وحسوث تشنجات صرعية وضعف فى العضلات وصمم ومشاكل فى القلب والكلى فضلا عن فقدان الذاكرة بالتدريج. وعند صياغة الألياف العضلية الإرادية الحمراء فإنها تتخذ شكلا أشعث. ويلاحظ هنا أن وراثة المرض تكون عن طريق الأم فقط، وأن الرجل لا يورث المرض لنفسه.



(شكل ١٣٠)

المرض الوراثي (MERRF)

ملاحظة: صورة بالمجهر الإلكتروني للميتوكوندريا الموجودة فى الألياف العضلية للمصابين -
 الحواجز الداخلية للميتوكوندريا متأكلة،
 شاهد تراكم تده بؤرية متدة بداخلها
 تدهت: خريطة عائلة لورث مرض MERRF تزيد
 شدة الحالة المرضية مع زيادة نسبة حمض
 DNA الذى أصابه الطفرور.

وهناك اختلاف واسع المدى بين الأفراد المصابين من حيث شدة أعراض المرض. كما يلاحظ اختلاف أعضاء الجسم من حيث شدة تأثرها بالمرض من فرد لآخر. وكذلك فى الفرد نفسه.

ويرجع هذا المرض إلى عطب فى الميتوكوندريا سببه حدوث طفرة فى حمض DNA بها فى أحد الجينات المسئولة عن تكوين حمض RNA الذى ينعصب دورا فى بناء المركبين أرقام IV و V الواقعين فى الفضاء الداخلى للميتوكوندريا والداخلين فى سلسلة نقل الإلكترونات *Electron transfer chain* ويؤدى ذلك إلى نقص الطاقة الناتجة عن الميتوكوندريا والتي تحتاجها الخلية. وتتألم المشكلة بدرجة أكبر فى الخلايا العصبية والخلايا العصبية التي تحتاج بطبيعة عملها إلى كميات كبيرة من الطاقة.

ويقتضى مما سبق أن مصدر المشكلة هو الميتوكوندريا غير السوية التي يرثها الفرد عن طريق بويضة الأم. حيث إن رأس الحيوان المنوى للأب والذي ينعصب البويضة لا يحتوى على ميتوكوندريا.

وبما أن الميتوكوندريا تتوزع عشوائيا بين الخلايا أثناء عمليات الانقسام المنوي المصاحب لتكوين أنسجة الجنين، فإن خلايا الأعضاء المختلفة تختلف عن بعضها فيما تحويه من الميتوكوندريا انصافية بالطفرة سالفة الذكر.

وبوضح (شكل ١٣٠) واحدة من الميتوكوندريا انصافية. وقد تكون بها ما يعرف باسم منظومة أشباه الهلورات *pericrystalline array* كما يلاحظ تعطل الحواجز الداخلية للميتوكوندريا. كما يوضح الشكل خريطة عائلة خاصة بتورث هذا المرض.

ثانى عشر: الأمراض السرطانية والتغير فى المادة الوراثية:

أوضحنا فيما سبق أمثلة لأعراض وراثية تصيب الإنسان يفتح كل منها عن تغير فى المادة الوراثية كأن يحدث طفرة نقطية *Point mutation* أو تضخيم الجينات *Gene Amplification* أو الانتقال *Translocation* أو غير ذلك. ويوضح الجدولان الآتيان جزءا من السرطانات وارتباطها بحدوث تغيرات معينة فى الجينات والكروموسومات.

Representative Oncogenes of Human Tumours

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
<i>abl</i>	Chronic myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>bcl-2</i>	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
<i>E2A/pbx1</i>	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>erbB-2</i>	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
<i>gip</i>	Adrenal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
<i>gli</i>	Glioblastoma	Amplification
<i>gsp</i>	Parathyroid and thyroid tumours	Point mutation
<i>hox-11</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>lyl</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>c-myc</i>	Burkitt's lymphoma	Translocation
<i>c-myc</i>	Breast and lung carcinomas	Amplification
<i>L-myc</i>	Lung carcinoma	Amplification
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
<i>PML/RARα</i>	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
<i>PRAD1</i>	Parathyroid adenoma	Translocation
<i>PRAD1</i>	Breast carcinoma	Amplification
<i>rasH</i>	Thyroid carcinoma	Point mutation
<i>rasK</i>	Colon, lung pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
<i>rasN</i>	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
<i>ret</i>	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

Some malignancies associated with specific chromosomal rearrangements.

chromosomal rearrangements	Disease
del (1) (p32-36)	Neuroblastoma
t(1;3) (p36;q21)	Acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL)
del (1) (p12-p22)	Malignant melanoma
t(1;19) (q23;p13.3)	Acute lymphatic leukaemia (ALL)
t(2;8) (p12;q24)	Burkitt lymphoma (BL)
t(2;11) (p21;q23)	ANLL, myelodysplasia (MD)
del(3) (p14;p23)	Bronchial carcinoma
t(3;8) (p21;q12)	Mixed tumour of parotid
t(4;11) (p21;q23)	ALL
i(5p)	Bladder carcinoma
i(6p)	Malignant melanoma, retinoblastoma
t(6;9) (p23;q24)	ANLL
t(6;14) (q21;q24)	Ovarian carcinoma
del(7) (q22;q36)	ANLL, MD
t(8;14) (p24.1;q32.3)	BL, ALL-L3
t(8;21) (q22;q22)	ANLL-M2
t(8;22) (q24;q11)	BL, ALL-L3
t(9;11) (p21;q23)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(9;22) (p34;q11)	Chronic myeloid leukaemia (CML), ALL, ANLL
del(11) (p13)	Wilms tumour
t(11;17) (q23;q25)	ANLL-M4, ANLL-M5
t(11;19) (q23;p13)	ANLL
t(11;22) (q24;q12)	Ewing sarcoma
t(12p)	Testicular carcinoma
del(12) (p11-p13)	ANLL
del(13) (q14.1)	Retinoblastoma
t(14;18) (q32.3;q21.3)	Malignant lymphoma (ML)
inv(14) (q11;q32)	T-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
del(14) (q22;q24)	B-cell CLL
t(15;17) (q22;q21)	ANLL-M3
inv(16) (p13;q22)	ANLL-M4EO
del(16) (q22)	ANLL-M4EO
i(17q)	CML, ANLL, ML
del(20) (q11)	Polycythaemia vera, MD, ANLL
del(22) (q11)	Meningioma, glioma

del = deletion

t = translocation

i = isochromosome

Inv = inversion

١- ورم شبكة العين *Retinoblastoma* :

هذه حالة سرطانية تصيب شبكية العين (شكل ملون ١٣٦). وقد أوضحت الدراسات العلمية أنه في الأشخاص الأصحاء يوجد جينان *Rb* مثبطين لورم شبكية العين *Suppressor genes* يقمان على الذراع الصغرى لكل من الكروموسومين رقم ١٣ (*13q14*). وهما يحميان الإنسان من حدوث ورم الشبكية. أما حدوث المرض فيلزمه أن يرث الطفل طفرة في أحد الجينين المثبطين لورم شبكية العين في الخلايا التناسلية لأحد الوالدين، ثم حدوث طفرة تثبط الجين الآخر في خلية جسمية من خلايا شبكية العين، وذلك في مرحلة تالية.

وهناك طراز آخر من ورم شبكية العين لا علاقة له بالتورث. ولكن يظهر المرض يشترط حدوث طفرتين في نفس الخلية الجسمية للجينين *Rb* (الموجودين بها (شكل ملون ١٣٦) وبالطبع فإن هذا الأمر يستلزم احتمالاً. وعلى ذلك فإن حالات حدوث ورم الشبكية بهذا الأسلوب أكثر ندرة.

وطفرة الجين في مرض (ورم شبكية العين) تحدث غالباً عن طريق بقع جزء من الكروموسوم *Deletion* (شكل ملون ١٣٧). وكان العلماء استطاعوا في أوائل الثمانينيات استخدام مجسات الحمض النووي *DNA probes* لتحديد جين المرض. وقد استطاع أطباء عيادة طب العيون والأذن في مدينة بوسطن الأمريكية في عام ١٩٨٦ فصل الجين المسئول عن المرض.

ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية :

يوضح الجدولان الآتيان عائلات الفيروسات التي تتكون مادتها الوراثية من *DNA* أو من *RNA*، والأمراض التي يسببها كل من هذه الفيروسات.

Classification of DNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Poxviruses	varicella molluscum	smallpox, molluscum contagiosum
Herpesviruses	herpes simplex	herpes,
	varicella-zoster	chickenpox, shingles
	cytomegalovirus	infection in the immunocompromised
	EB virus	infectious mononucleosis
Adenoviruses	HHV8	exanthema subitum
	adenoviruses	sore throat, conjunctivitis
Hepadnaviruses	hepatitis B	hepatitis
Papovaviruses	papilloma	warts,
	JC virus	progressive multifocal leucoencephalopathy
Parvoviruses	B19	erythema infectiosum, hemolytic crises

Classification of RNA viruses and their diseases

Family	Viruses	Diseases
Orthomyxoviruses	influenza	influenza
Paramyxoviruses	Parainfluenza, Respiratory syncytial Measles mumps	respiratory infection Measles mumps
Coronaviruses	coronavirus	respiratory infection
Rhabdoviruses	rabies	rabies
Picornaviruses	enteroviruses rhabdoviruses hepatitis A	Meningitis, paralysis colds hepatitis
Caliciviruses	Norwalk virus	gastroenteritis
Togaviruses	Alphaviruses (Group A arboviruses) rubivirus	encephalitis and haemorrhagic fevers rubella
Flaviviruses	Flaviviruses (Group B arboviruses)	encephalitis and haemorrhagic fevers
Bunyaviruses	some arboviruses hantavirus	encephalitis and haemorrhagic fevers fever, renal involvement
Reoviruses	rotavirus	gastroenteritis
Arenaviruses	lymphocytic choriomeningitis, Junin, Machupo viruses, Lassa virus	Meningitis haemorrhagic fevers
Retroviruses	HTLV I, II HIV-I, 2	T-cell leukaemia- lymphoma, parosis AIDS
Filoviruses	Marburg virus Ebola virus	Marburg disease Ebola haemorrhagic fever

وكان العالمان *Ellerman and Bang* قد أوضحوا في عام ١٩٠٨ أن مرض *erythroid leukaemia* يمكن أن ينتقل في الدجاج عن طريق رشيع خال من الخلايا *cell-free filtrate* وتم ينضج في ذلك الوقت المفكر مغزى هذه النتائج خاصة أن ذلك المرض لم يكن معروفا أنه طراز من السرطان. وفي الفترة بين عامي ١٩١٠ ، ١٩١٤ أوضح العالم الشهير *Peyton Rous* أن مستخلصا من ورم في دجاج *Plumouth Rock* إذا نقل إلى دجاج سليم نما إلى ورم جديد. كما أوضح العالم بقدر *Burnet* أن هناك ما سمي عامل اللبن *milk factor* في لبن سلالة معينة من الفئران يمكن أن يسبب سرطان الثدي لعنقار الثوران التي تتغذى على لبن الأم. وأوضحت دراسات العلماء الثلاثة *R. Dulbecco, D. Baltimore, H. Temin* ، تفاعل الفيروس السرطاني مع حمض *DNA* بالثبوت، وحصلوا في عام ١٩٧٥ على جائزة نوبل.

وقد أوضحت هذه التجارب والدراسات مجتعية أن فيروسات معينة يمكن أن تسبب مرض السرطان، وكيف تؤثر هذه الفيروسات على الحمض النووي للخلية المصابة. وأن السبب في ظهور الأورام في التجارب السابقة يرجع إلى إشتراك فيروس سرطاني من فرد مريض إلى فرد سليم.

ويوضح الجدول الآتي بعض الفيروسات التي تسبب السرطان في الدجاج والقران والجربان والقردة. ويوضح هذا الجدول الأساس الذي تعتمد عليه تسمية الجين السرطاني *Oncogene* بواقع ثلاثة أحرف.

Some transforming retroviruses, the species affected, the tumour formed and the oncogene responsible

Virus	Species	Virus induced tumour	Oncogene
Rous sarcoma	Chicken	Sarcoma	<i>src</i>
Avian erythroblastosis	Chicken	Erythroleukaemia	<i>erb-B</i>
Avian myeloblastosis	Chicken	Myeloblastic leukaemia	<i>myb</i>
Avian myelocytomatosis	Chicken	Myelocytoma, sarcoma	<i>myc</i>
Abelson leukaemia	Mouse	Pre-B cell leukaemia	<i>abl</i>
FBI murine osteosarcoma	Mouse	Osteosarcoma	<i>fos</i>
Meloney murine sarcoma	Mouse	Sarcoma	<i>msv</i>
Harvey murine sarcoma	Rat	Sarcoma	<i>Ha-ras</i>
Kirsten murine sarcoma	Rat	Sarcoma	<i>Ki-ras</i>
Simian sarcoma	Monkey	Sarcoma	<i>sis</i>

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض النووي DNA والسرطانات التي تحدثها في الإنسان.

Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus family	Type	Tumour
Papova	Papilloma (HPV)	Warts (plantar & genital), urogenital cancers (cervical, vulvar & penile), skin cancer
Herpes	Epstein-Barr (EBV) Cytomegalovirus (CMV)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts Kaposi's sarcoma
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Hepatocellular carcinoma

ويوضح الجدول الآتي مجموعة من فيروسات الحمض DNA والسرطانات التي تحدثها في الدجاج والقران والرئيسيات والإنسان.

Oncogenic retroviruses, their hosts and associated tumours

Host	Virus	Tumour/disease
Chickens	Rous sarcoma virus	Sarcoma
	Avian leukosis virus	Avian leukaemia
Mice	Murine sarcoma virus	Sarcoma
	Murine leukaemia virus	Leukaemia
	Mouse mammary tumour virus	Breast cancer
Primates	Simian sarcoma virus	Sarcoma
	Gibbon ape leukaemia virus	Leukaemia
Humans	Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV)	T-cell leukaemia
	Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1)	Kaposi's sarcoma

رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير Pharmacogenetics:

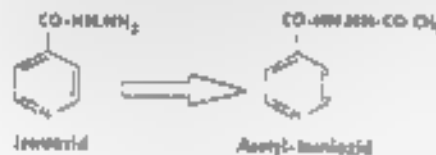
يرجع الفضل في ابتكار لفظة *Pharmacogenetics* بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للعقاقير إلى العالم *Vogel* الذي استخدمه لأول مرة في عام ١٩٥٩. إلا أن أول من لاحظ هذا الارتباط هو طبيب الأنف والأذن والحنجرة *overholser* الياباني عام ١٩٤٦ عندما كان يعالج ثثة طفلة عمرها ١١ عامًا وقام بتطهير الجرح باستخدام فوق أوكسجين الهيدروجين *hydrogen peroxide* ولاحظ تلون الجرح بلون بني مسود وعدم تعاضد قشائره. وذلك على عكس المعتاد. واستنتج هذا الطبيب الياباني أن خلايا الدم الحمراء لهذه الطفلة يعوزها إنزيم كاتاليز *catalase* الذي يقوم بتكسير مركب فوق أوكسجين الهيدروجين إلى ماء وتتصادم فقاعات الأوكسجين وفقا للمعادلة:



ففي غياب إنزيم كاتاليز يظل فوق أوكسجين الهيدروجين على حالته ويؤكسج الهيموجلوبين إلى مركب *metbuenoglobulin* ذاكن اللون. وأوضحت الدراسات التالية سلامة هذا التفسير وسُميت الحالة المرضية باسم غياب الكاتاليز *acatalasia*. كما عرف أنها ترجع إلى جين متنح يقع على كروموسوم جسي *autosomal recessive trait*

وفي مثال آخر وجد أن عقار (اليزونازيد *isoniazid*) الذي يستخدم لعلاج التبرن *tuberculosis* تختلف الاستجابة له بين الأفراد اعتمادا على أسباب جينية. فهذا العقار يعترض من الأمعاء إلى الدم حيث يرتفع مستواه. وهنا يمكن تصنيف الأفراد إلى مجموعتين: في المجموعة الأولى التي يتوفر لديها إنزيم *N-acetyl-transferase* يتم تثبيط العقار بسرعة ثم إخراجها من الجسم، ويوصف هؤلاء بأنهم *rapid inactivators*، ويسبب ذلك لهم أعراضا جانبية مثل الالتهاب المصلي *polymyositis* وأعراضا مرضية أخرى تشبه تلك الخاصة بمرض اللوبس *Syctomus Lupus Erythematosus*. وهؤلاء يوجد لديهم الجين المتنحي بصورة مزدوجة وهو أيضا يقع على كروموسوم جسي *autosomal*.

ويتم تثبيط العقار عن طريق إضافة مجموعة أستييل إليه فيما يعرف باسم *acetylation* وفقا للمعادلة الآتية:



كذلك نجد استجابات مختلفة بالنسبة لعقار (سكسينيل كولين) *Succinylcholine* الذي يستخدم في العمليات الجراحية حيث يعمل على ارتخاء العضلات *muscular relaxation* لفترة قصيرة ويكسره إنزيم في بلازما الدم يعرف باسم *pseudocholinesterase*. إلا أنه في بعض الأشخاص يقل وجود هذا الإنزيم مما يجعل التخلص من العقار في الدم يتم بمعدل بطيء، وهذا يطيل من فترة الارتخاء العضلي عما هو في الحالة الطبيعية مما يحتم استخدام التنفس الصناعي لمدة أطول فهدد القتل مع هؤلاء الأفراد. وقد يقيم هذا الإنزيم كلية في بعض الأفراد عندما يوجد لديهم المتنحي بصورة مزدوجة.

وفي حانة عقار بريماكوين *Primaquine* المستخدم لعلاج مرضي الملاريا لوحظ أنه يؤدي في بعض الأفراد إلى تكسر خلايا دمهم الحمراء ودكنة لون البول حتى إنه يصبح أسود اللون، وتنخفض نسبة الهيموجلوبين لديهم ويصاب الفرد بمرض اليرقان *jaundice* وترجع هذه الحالة إلى نقص إنزيم *glucose-6-phosphate dehydrogenase*. وجين هذا الإنزيم متنح ويقع على الكروموسوم (X). ويؤدي نقص هذا الإنزيم لدى هؤلاء الأفراد إلى مشاكل تنفسية في حالة تناول الفول *Lev beans* كغذاء، وتعرف الحالة المرضية باسم *Erism* وكذلك عند تعاطي عقاقير *Phenactin, Nitrofurantoin, Sulphonamides*

كذلك توجد استجابات مختلفة لدى الأفراد الذين يتعاطون الكحول ففي الحالة السوية يقوم الكبد بتحويل الكحول إلى مركب أسيتالدهيد *acetaldehyde* باستخدام إنزيم *alcohol dehydrogenase (ADH)* ثم يجرى تكسير للأسيتالدهيد باستخدام إنزيم *acetaldehyde dehydrogenase (ALDH)*. وهناك نظيران *2 isozymes* من هذا الإنزيم الأخير. أولهما *ALDH* يوجد في أرضية سيتوبلازم الخلية، والثاني هو *ALDH* يوجد في الميتوكوندريا. وقد تميز عدم تحمل بعض الأفراد أو بعض المجاميع البشرية - مثل سكان الشرق الأقصى الآسيويين - لتعاطي الكحول إلى نوع إنزيم *ALDH* حيث يكون احمرار الوجه بشدة *flushing* من ضمن مظاهر الحساسية لتعاطي الكحول. وقد ساعد ذلك على عدم شيوع أمراض الكبد المتعلقة بتعاطي الكحول لدى هؤلاء. كذلك لوحظ استجابات مختلفة بين الأفراد تعتمد على اعتبارات وراثية عند تعاطي عقار *Phenylbutazone* المستخدم لدى المصابين بالتهاب المفاصل *arthritis*، وعقار *Chloroquine* المستخدم لدى المصابين بضغط الدم العالي *hypertension*.

خامس عشر : الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية *Ecogenetics* :

يرجع الفضل في ابتكار لفظة *Ecogenetics* - بمعنى العلاقة بين الخصائص الوراثية ونمط الاستجابة للمؤثرات البيئية المختلفة - إلى العالم *Brunner* الذي استخدمه لأول مرة في عام 1971. ويتعرض الإنسان لكثير من المؤثرات البيئية الضارة. وقد تكون هذه المؤثرات فيزيائية كالإشعاع، أو كيميائية مثل العقاقير أو الأطعمة، أو بيولوجية كالطفيليات. والهم في هذا السياق هو أن تؤثر الأفراد بهذه المؤثرات يختلف اعتماداً على بعض الاعتبارات في البناء الوراثي. فهناك أفراد يكون لديهم اضطراب في بنية جينات معينة يتولد عنه نقص في إنتاج بروتينات لازمة للتعامل مع مؤثر بيئي معين. وبذا يتفاقم تأثير هذا المؤثر البيئي. والجدول الآتي يوضح أمثلة لذلك.

Ecogenetics : genetic variation in susceptibility to environmental agents

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
UV light	fair complexion	skin cancer
Drugs		
Foods		
fats	hypercholesterolaemia	atherosclerosis
fava beans	G6PD deficiency	favism
gluten	gluten sensitivity	coeliac disease
salt	Na-K pump defective	hypertension
milk	lactase deficiency	lactose intolerance
alcohol	atypical ADH	alcoholism
oxalates	hyperoxaluria	renal stones
fortified flour	haemochromatosis	iron overload
Inhalants		
dust	α 1-antitrypsin deficiency	emphysema
smoking	AHH inducibility	lung cancer
Allergens	atopy	asthma
Infections		
	defective immunity	diabetes mellitus? spondylitis?

سادس عشر: أمراض وراثية أخرى

١- مرض الزهايمر *Alzheimer disease*:

اكتشف هذا المرض طبيب ألماني يدعى (ألويس الزهايمر) *Allois Alzheimer* في عام ١٩٠٦. وذلك عند فحص حالة مريضة تدعى *D. Auguste* ويعانى المصاب بهذا المرض من فقد الذاكرة *dementia* بشكل متعاظم بما يفقد التواصل مع الآخرين ويؤثر بالسلب على مسار حياته. وهناك بعض الدلائل على أن أحد حالاته تورث وهذا ما يعرف باسم *Familial Alzheimer's disease* (*FAD*). ومن شواهد هذا المرض ترسب مادة أميلويدية ضارة بالخلايا العصبية تعرف باسم *Amyloid-β-peptide (Aβ)* خارج الخلايا العصبية تنتج عن تكسر مركب أولي يعرف باسم *B-amyloid precursor protein (APP)*. وقد أوضحت الدراسات العلمية أن أحد طرز هذا المرض يرجع إلى طفرة تؤدي إلى خلل في تكوين بروتين يعرف باسم *Presenilin* بشكل مستقيم غشائي *receptor* يرتبط بحويصلات جهاز جولجي.

وفي عام ١٩٩١ اكتشف علماء مستشفى سان ميري *St Mary's hospital* بجامعة لندن - والتي شملت فيها موقفا في مهمة علمية، وهي أيضا المستشفى الذي اكتشف فيه ألكسندر فلمنج دور البنسلين في القضاء على البكتيريا - أن الجين الطافر المسؤول عن إنتاج البروتين *APP* يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وهو جين سائد. وسرعان ما كشف العلماء عن أن الجين السائد (*Presenilin-1/PS1*) والجين السائد *Presenilin-2/PS2* خلف الإصابة المبكرة بالمرض. وأن الجين الأول يقع على الكروموسوم رقم (١٤)، والجين الثاني يقع على الكروموسوم رقم (١).

وقد أوضحت الدراسات العلمية أن الجين الخاص بنسبة كبيرة من حالات هذا المرض هو الجين *Apolipoprotein E-gene* (*APOE*) الذي يقع على الكروموسوم رقم (١٩). وقد اكتشفه علماء البيولوجيا في (جامعة ديوك) *Duke University* بقيادة العالم (ألن روزس) *Allen Roses*.

وتقول بعض الدراسات إن بروتينا يعرف باسم *tau* يحزى إليه اضطراب الأنابيبات الدقيقة *microtubules* في محاور الخلايا العصبية فيما يعرف باسم *tauopathy* وإن ذلك يؤدي إلى المشاكل العصبية المتعلقة بالمرض. على أن بعض المتخصصين في الأمراض العصبية يعتقدون أن فيروسا يقف خلف الإصابة بالمرض. ولا زال العلماء يحاولون كشف الأسرار وراء الإصابة بهذا المرض الذي كان قد أصاب الرئيس الأمريكي الأسبق (رونالد ريغان) صاحب حرب النجوم والذي قضى على الاتحاد السوفيتي بلا حرب.

٢- مرض التليف الحويصلي *Cystic Fibrosis*:

من أعراض هذا المرض تكون كميات كبيرة من المخاط غامق اللزوجة في الرئتين. وبسبب ذلك صعوبة في التنفس وسعالا شديدا. كما تصاب الرئتين بالبكتيريا الممرضة والتهاب رئوي. كذلك يتراكم المخاط غامق اللزوجة في القناة البهيمية والبنكرياس مما يؤدي إلى مشاكل في هضم الغذاء. كما تزداد ملوحة المرق، وكثيرا ما يحدث انسداد في القنوات التناسلية مما يؤدي إلى العقم. ويمكن تخفيف الأعراض عن طريق علاج طبيعي يساعد على سحب المخاط من القنوات التنفسية وإعطاء هديل عن إنزيمات البنكرياس وكذا باستخدام انضادات الحموضة. وفي معظم الأحوال يتوفى المصاب بالمرض وهو في حوالى سن الثلاثين عاما.

ويمكن التعرف إلى وجود الحالة في الأجنة عن طريق تقنيتي *Amniocentesis & Chorionic Villus Sampling*، اللتين سيشار إليهما في الفصل السابع. ويلاحظ أن غشاء الكوريون يتكون قبل الأسابيع مما يعطى تقنية *Chorionic Villus Sampling* ميزة استخدامها في المرحلة المبكرة من التكوين الجنيني. والتدخل ذو الأهمية هنا هو نقصان الإنزيمات *isozymes of alkaline phosphatase & gamma glutamyltranspeptidase*.

وفي عام ١٩٨٩ تمكن كل من *Francis Collins* من جامعة مشيغان و *Exp-Chen Tsui* من مستشفى تورنتو لأمراض الأطفال من تحديد موقع الجين المسبب عن المرض. حيث وجدوا أنه يقع على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧)، وبالتحديد في الموقع

(Zig). وقد تم في هذا العام عزل الجين - وهو مفتوح - ومعرفة تتابعته. وينتج الجين السليم بروتينا في القشرة الخلوي اسمه *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* يقوم بتنظيم مرور أيونات الكلور (Cl^-) من خلال ما يسمى ممرات الكلور *Chloride Channels* إلى خارج الخلية وفق آلية معينة (شكل ملون ١٣٨). وفي الحالة المرضية التي فيها يكون الجين طافرا يتكون بروتين غير سوي، وبالتالي تعجز أيونات الكلور معاً يؤدي إلى تراكم انخفاط غليظ القوام. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلل في البروتين الناتج عن الجين الطافر يرجع في الأغلب إلى نقص الحمض الأميني *phenylalanine* بسبب فقدان قاعدتين نيتروجينيتين في الشفرة رقم (٥٠٨) الباقية على هذا الحمض الأميني (شكل ملون ١٣٩).

وفي عام ١٩٩٢ أمكن تحديد وجود جين المرض باستخدام مجسمات انجسر النوروي *DNA probes* في أجنة مبكرة يتكون كل منها من ثمانية خلايا فقط *eight-celled embryo*، والنتيجة عن فحص في الزيجات لخلايا جنسية من أبوين حاملين لجين المرض *Carriers* بحيث لا يبرز في رحم الزوجة إلا الأجنة التي لا تحتوي على جين المرض أو تلك التي تحتوي على نسخة واحدة منه.

وفي هام ١٩٩٣ أجريت محاولة للعلاج الجيني لهذا المرض.

٣ - الأمراض الوراثية للكولاجين،

الكولاجين هو أكثر البروتينات وفرة بالجسم، فهو يكون أكثر من ٦٠٪ من بروتينات العظم والغضاريف. ويكون ٥٠ - ٩٠٪ من الوزن الجاف للجلد والأربطة والأوتار. كما يدخل في تركيب الأسنان والأعين وبطانة الأوعية الدموية، كما يكون جزءاً أساسياً من النسيج الضام الذي يربط بين الخلايا والأنسجة.

ويتكون الكولاجين بصفة أساسية من ثلاثة أحماض أمينية هي *glycine, proline, hydroxyproline* وتتفرع طرز الكولاجين، ويعطى كل طراز رقم لاتينيا للدلالة عليه مثل I, III, IV وهكذا. كما تتفاوت درجة تعقيد بناء هذه الطرز إلى حد كبير.

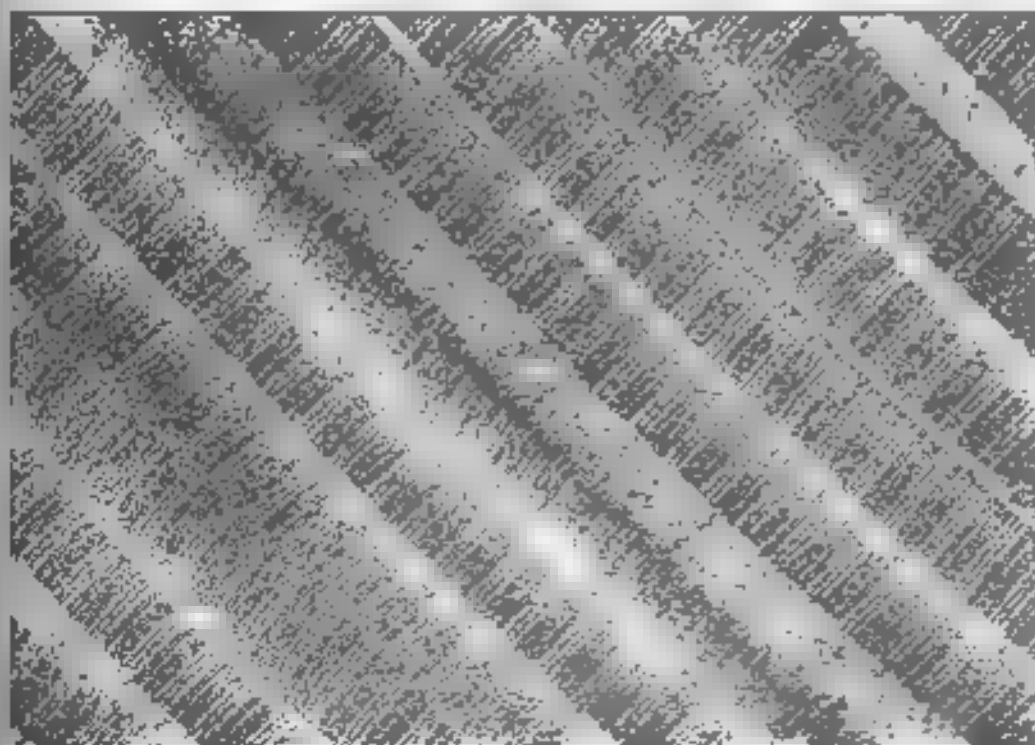
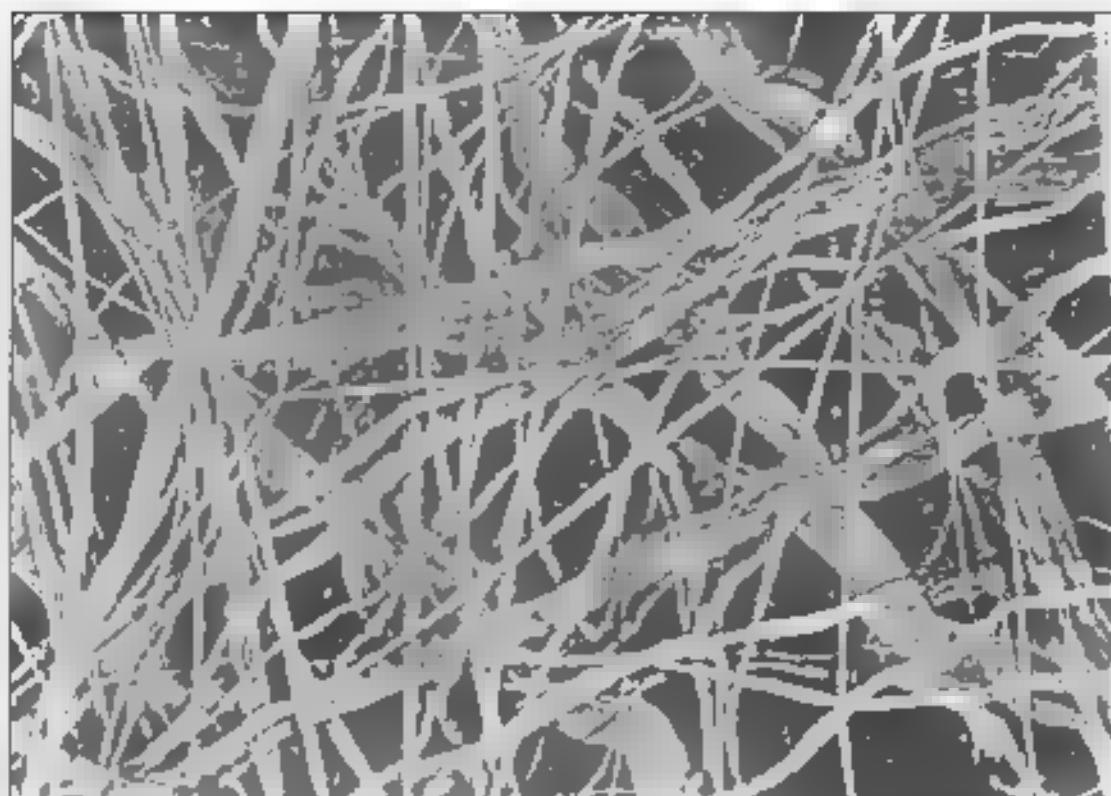
وهناك طرز مختلفة من الخلايا تكون الوحدات البنائية للكولاجين منها: الخلايا الليفية *Fibroblasts* الخلايا العضلية *Osteoblasts*، الخلايا الغضروفية *Chondroblasts*، الخلايا النخية *Osteoblasts*، ألياف انعطافات اللاإرادية *Smooth Muscle*، الخلايا الشبكية *Reticular cells* خلايا *Schwann cells*، الخلايا الكبدية *Hepatocytes*، الخلايا البطانية *Endothelial cells*، والخلايا الظهارية *Epithelial cells*.

ويوضح شكل ١٢٠ ألياف الكولاجين *Collagen Fibers* التي تدعم غشاء المساريق الذي يربط الأمعاء. وتتكون كل ليفة من ليفات *Fibrils* كما تبدو بالمجهر الإلكتروني (شكل ١٤١). ويوضح شكل ١٤٢ خطوات تكوين ليفات الكولاجين التي تبدأ داخل الخلية وتتواصل خارج الخلية.

وكما سبق القول تتكون ألياف *Fibers* الكولاجين من ليفات *Fibrils* وتتكون هذه الليفات من جزيئات تعرف باسم *triplecollagen* يتكون الجزيء الواحد منها من ثلاث سلاسل من الأحماض الأمينية بينج الوزن الجزيئي لكل منها حوالي ١٠٠,٠٠٠، وتتماثل اثنتان من هذه السلاسل في التركيب، وتعرف كل منهما باسم *alpha 1*. وهما تتفججان عن نفس الجين، وتعرف السلسلة الثالثة باسم *alpha 2* وهي تنتج عن جين آخر. وتلتف السلاسل الثلاث على بعضها لتكون ما يسمى (الخلزون الثلاثي *triple helix*) (شكل ١٤٢، وشكل ملون ١٤٣). وتبدو جزيئات التريبوكولاجين لخيطة خديشة ذات جوانب مفككة غير منتظمة *ragged*. وتقوم إنزيمات *Peptidases* بقطع هذه الجوانب (راجع شكل ملون ١٤٣). وتنظم جزيئات التريبوكولاجين معاً وفق نظام خاص لتكون ليفات الكولاجين (راجع شكل ١٤٢).

وهناك العديد من الطفرات التي تصيب الجينات المسؤولة عن تكوين الكولاجين، وتؤدي هذه الطفرات إلى مشاكل صحية (انظر الجدول).

► (شكل ١٤٠)
ألياف الكربون
التي تدعم
قشاة أسنانها



◀ (شكل ١٤١)
صورة بالمجهر الإلكتروني
توضح التركيب الدقيق
لنخبات الكربون

INTRACELLULAR

7 Packaging of the product for exocytosis



6 Generation of procollagen triple helix and transport to the Golgi complex



5 Glycosylation of specific hydroxylysyl residues



4 Cleavage of signal peptides, hydroxylation of proline and lysine during entry into collagenase



3 Synthesis of signal chains with procollagen on ribosomes



2 Formation mRNA for each type of α -chain



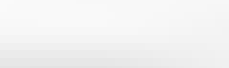
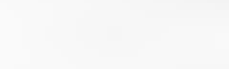
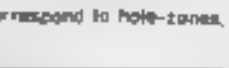
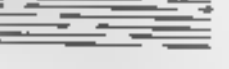
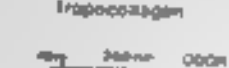
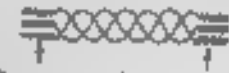
1 Uptake of proline, lysine, other amino acids



8 Exocytosis of procollagen molecule

EXTRA-CELLULAR

9 Procollagen peptidases cleave off propeptides to form tropocollagen



(شكر ١٤٢)

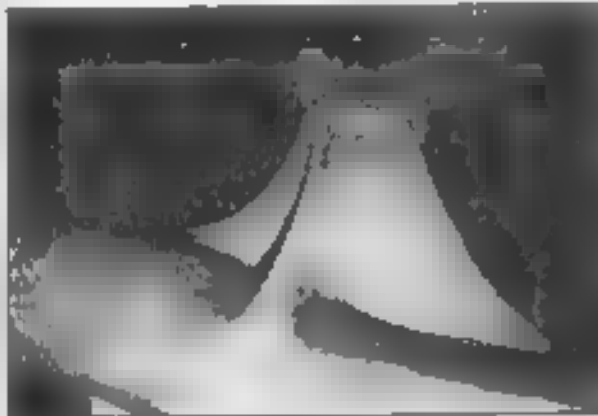
رسم يوضح خطوات قيام
نخلة، للهيبة Fibroblast
بناء مكونات ألياف
الكولاجين ثم ما يستتبع
ذلك من خطوات خارج
الخلية تساهم فيها
المكونات التي أفرزتها
الخلية في بناء ليفيات
كولاجين

11 Negatively stained collagen fibril. Dark bands correspond to hole-zones. Light bands, zones of complete overlap.



Collagen Disorders

Disorder	Defect	Signs and Symptoms
Alport syndrome	Mutation in type IV collagen interferes with tissue boundaries	Deafness and inflamed kidneys
Aortic aneurysm	Misense mutations substitute arg for gly in alpha1 gene	Aorta bursts
Chondrodysplasia	Deletion, insertion, or missense mutation replaces gly with bulky amino acids	Stunted growth, deformed joints
Dystrophic epidermolysis bullosa	Collagen fibrils that attach epidermis to dermis break down	Skin blisters on any touch
Ehlers-Danlos syndrome	Misense mutations replace gly with bulky amino acids; deletions or missense mutations disrupt intron chain splicing	Stretchy, easily scarred skin, lax joints
Osteoarthritis	Misense mutation substitutes arg for arg in alpha1 gene	Painful joints
Osteogenesis imperfecta type I	Inactivation of a allele reduces collagen triple helices by 50%	Easily broken bones; blue eye whites; deafness
Stickler syndrome	Nonsense mutation in procollagen	Joint pain, degeneration of vitreous gel and retina



(شكل ١٤)

في حالة المرض الوراثي Ehlers-Danlos يكون الجلد حال المرنة وله قابلية كبيرة لنسج hyperplastic

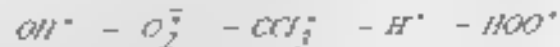
ويوضح كل من (الشكل الملون ١٤٤ والشكل ١٤٥) شخصاً مصاباً بمرض (إيلرز دانلوس) Ehlers-Danlos Syndrome الناتج عن طفرة تحول دون قطع الأطراف المفككة وغير المنتظمة من جزيئات التروبوكولاجين، ويؤدي هذا إلى عدم انتظام جزيئات التروبوكولاجين وفق النمط السوي. وبذلك يفقد الكولاجين قدرته على مقاومة اند *tensile strength* ويصبح مطارماً للتمدد والانبساط *too stretchy*.

٤ - التصلب الضموري للعضلات

Atrophic Lateral Sclerosis (ALS):

في هذا المرض تظهر دلائل التحلل على الخلايا العصبية الحركية في النخ والحبل الشوكي. ويستتبع ذلك ضعف وشلل في العضلات وتظهر هذه الأمراض عادة في الأعمار ما بين ٣٥ - ٧٠ عاماً. وينتهي الأمر بوفاة المصاب بعد ٣ - ٥ سنوات من ظهور الأعراض المرضية.

وترجع (بعض) حالات هذا المرض إلى أسباب وراثية حيث تم التعرف في عام ١٩٩٣ إلى الجين الذي يسبب هذا المرض في هذه الحالات وذلك على يد فريق من ٣١ عالماً من أربع دول بقيادة العالم روبرت براون Robert Brown من المستشفى العام في ماساشوسيتس وروبرت هورفيتز Robert Horvitz في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا (MIT) بالولايات المتحدة الأمريكية، حيث أوضحوا أن الجين يقع على الكروموسوم رقم (٢١)، وأن أي عدد من الطفرات التي قد تصيبه يسبب ظهور الحالة المرضية التي تتمثل في غياب إنزيمات *Superoxide dismutases* التي تساعد على تخليص الجسم من الشوارد الحرة *Free radicals*. ويؤدي غياب الإنزيمات السليمة إلى زيادة تراكم الشوارد الحرة التي تضر بالخلايا العصبية، ومن أمثلة الشوارد الحرة:



وتنتج الشوارد الحرة تلقائياً من خلال العمليات الحيوية والطبيعية بالجسم. وكذلك تنشأ تحت تأثير مؤثرات بيئية مثل الإشعاع أو بعض الكيماويات على خلايا الجسم. وتعتبر هذه الشوارد الحرة بوجود تراث تحتوي في مدارها الخارجي على إلكترون

فردى (*single-unpaired*): وبذا فهي تكون غير مستقرة *unstable* ونشطة كيميائياً *reactive* فتدخل في سلاسل من التفاعلات الكيميائية مع محتويات الخلايا من الأحماض النووية أو المكونات البيروتينية والكربوهيدراتية والدهنية في الأغشية الخلوية مما يسبب العديد من طرز الاضطراب الخلوي، كما أن هذه التفاعلات ذاتها تسبب ظهور المزيد من الشوارد الحرة.

٥ الذئبة الحمراء *Systemic Lupus Erythematosus*:

يرجع هذا المرض إلى إنتاج الخلايا الناعية لأجسام مضادة *autoantibodies* ضد الجسم نفسه، ويعني أياً ضد أنتجت أنوية خلايا الشخص نفسه وما تحويه من حمض *DNA* وهستونات وبروتينات غير هستونية. وتشكل هذه الأجسام المضادة مع هذه أنتجتات ما يعرف باسم (معقدات مناعية *Immune Complexes*) ويسبب ترسب هذه المعقدات أضراراً بمختلف أعضاء الجسم خاصة الكلى حيث يصبح الفرد مهدداً بالفشل الكلوي.

ومن الواضح إن إنتاج الخلايا الناعية لهذه الأجسام المضادة التي تعمل ضد مكونات جسم الفرد ذاته يرجع إلى خلل في البناء الجيني لهذه الخلايا، إلا أن العلماء لم يستطيعوا بعد تحديد طبيعة هذا الخلل. ويعتمد التماثل مع المرض على العقاقير المضادة للالتهاب، وتلك التي تثبط الجهاز المناعي. ومن الجدير بالذكر أن عدد الصابين بهذا المرض من الإناث يبلغ عشرة أضعاف الصابين به من الذكور.

٦ اختلاج الحركة وتصلب الأوعية الدموية *Ataxia telangiectasia*:



▲ (شكل ٦١٠)

ظهر حافة تعرض اليرتسي *ataxia telangiectasia* تتعدد التغيرات الجينية في بعض العين (خشاء الشحمة)

يعزى هذا المرض إلى جهن متنح يقع على أحد الكروموسومات الجسمية *autosomal recessive*. وتظهر أعراضه على الأطفال في صورة عدم اتزان حركي يعزى إلى الخبيث *cerebellar ataxia*. كما تصاب الشهورات الدموية في بياض العين (*conjunctiva*) بالتعدد (شكل ١٤٦) وكذا تلك الموجودة بالأذنين والوجه *acrocyanotic* *telangiectasia*. فضلاً عن قابلية كبيرة للأمراض الميكروبية خاصة تلك التي تسبب الوثنين ومن أهم الدلائل المشخصة لهذه الحالة المرضية انخفاض مستوى الأجسام المضادة *IgA* وكذلك *IgG* وخلل النمذجة التيموسية *thymus hypoplasia* وكثيراً ما يصاب المريض بسرطان الدم *leukemia* والغدد اللعابية. ومن الشواهد الكروموسومية لهذا المرض حدوث شذو كروموسومي متفلاً في الكسور *breaks* والفراغات *gaps*.

٧ عرض مارفان *Marfan Syndrome*:

يعتبر الرئيس الأمريكي الأسبق أبراهام لنكولن *Abraham Lincoln* (١٨٠٩ - ١٨٦٥) (شكل ١٤٧) أشهر من أصيبوا بهذه الحالة التي ترجع إلى جهن تركيبي يقع على الذراع العلوية للكروموسوم رقم ١٥ (*15p*). ويؤثر هذا الجين على عدة صفات في الشخص تصاب لا علاقة بينها وهو التأثير الذي يوصف بأنه *pleiotropic* ويرجع حوات ١٥ من الحالات إلى حدوث طفرة. ومن أعراض هذه الحالة ما يصيب تجهيز الهيكلية مثل إنحناء جانبي للعمود الفقري *Scoliosis*. وتحدث انحناء الفقري *Kyphosis*. وكذلك استطالة الأصابع ونحوها *Arachnodactyly* وفقد النسب الطبيعية بين أجزاء الهيكل العظمي. وهناك أعراض تصيب



(شكل ١٤٧)

لوريس الأمريكي الأسبق
أبراهام لنكولن من أشهر
الذين أصيبوا بمرض مارفان.
لاحظ استطالة
الأصابع والأصابع

الجهاز الدورى مثل ضعف الأوعية الدموية وحبوب تشوهات فى صمامات القلب والأورطة، وأعراض تصيب العين مثل زحزحة العدسة *lens dislocation*، وقلة النسيج الشام لنزف فى عدسة العين والأورطة. وقد أشير إلى هذا المرض فى بداية هذا الفصل من الكتاب.

٨ - مرض السكر *Diabetes mellitus*:

ينشأ مرض السكر عن عدم قدرة خلايا الجسم على القيام بامتصاص الغذاء للجلكوز لإنتاج الطاقة بالقدر اللازم. وفى الحالة السوية يلعب هرمون الإنسولين دوراً أساسياً فى عمليات التحول الغذائى للجلكوز. ويعرف طرازان من مرض السكر هما:

* مرض السكر طراز I: *Type I diabetes*

ويعرف أيضاً باسم (مرض السكر الطفولى *juvenile onset diabetes*) وفيه لا تعمل الخلايا المنتجة من إنتاج هرمون الإنسولين فى البنكرياس على الوجه الأكمل. وبالتالي يقل إنتاجها لهذا الهرمون مما يؤثر بالسلب على عمليات التحول الغذائى للجلكوز. وتعالج هذه الحالة عن طريق الحقن اليومي بهرمون الإنسولين. وقد استطاع فريق من علماء جامعة أكسفورد تحديد عدد من الجينات المسببة لهذه الحالة منها ما يقع على الأترة الخوية للكروموسومات أرقام ٦، ١١، ١٨. ولمرض السكر من هذا الطراز مضاعفات عديدة.

* مرض السكر طراز II: *Type II diabetes*

وهو أقل ضرراً من الطراز الأول، ويصيب الأفراد فى أعمار متقدمة نسبياً (بعد عمر ٢٥ عاماً) *maturity-onset diabetes*، وفيه يفقد الجسم قدرته على توظيف الإنسولين على رغم أن البنكرياس يفرز كميات كافية منه. وترجع هذه الحالة إلى عدم استشعار الخلايا لوجود الإنسولين بسبب فقدانها للمستقبلات *receptors* الخاصة به. ويمكن التعامل مع هذه الحالة عن طريق إعطاء عقاقير عن طريق الفم تعمل على جعل الخلايا تكتسب قدرة أكبر على استشعار وجود الإنسولين، بالإضافة إلى بعض القويطة فى نظام التغذية والتحكم فى الوزن. وقد دلت بعض الدراسات على أن جيناً يقع على الكروموسوم رقم (٧) يقف حائل الإصابة بأحد أشكال هذا الطراز من مرض السكر.

٩ وزن الجسم *Body weight*:

تتخذ الجهات الرجعية ما يعرف باسم معامل كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)* لتحديد الوزن المناسب للفرد ويستخرج هذا المعامل من قسمة وزن الفرد بالكيلوجرام على مربع طول الفرد بالمتري. فعلى سبيل المثال إذا كان لدينا فرد وزنه ٨٠ كيلوجرام، وارتفاعه ١.٧٩ متر فإن معامل كتلة الجسم

$$25 = \frac{80}{1.79^2} = \frac{80}{3.2} = BMI$$

وهناك اتفاق على أن وزن الشخص يكون طبيعياً إذا كان هذا المعامل يتراوح بين ٢٠ : ٢٥، ويعتبر الشخص بديناً إذا كان معامل كتلة الجسم ٣٠ فأكثر.

ومن المثير عليه أن هناك عوامل عدة تتحكم فى تحديد وزن الجسم مثل مقدار وطبيعة الغذاء الذى يتناوله الفرد، وكذا مقدار السعرات التى يستهلكها، فضلاً عن تأثير بعض الهرمونات.

ولزيادة وزن الفرد تأثير شلل عنى الصحة، حيث إنها تزيد من فرص الإصابة بزيادة ضغط الدم ومرض السكر والسمنة الدماغية *stroke*، والشعور بالاختناق أثناء النوم *sleep apnea* وتكون حصي بالترارة *gallstones*.

وقد أوضحت كثير من الملاحظات أن المحافظة بوزن الفرد، فكتيراً ما شاهدها أفراداً يأكلون الكثير ولكنهم يمتصون بالتحافة، والعكس أيضاً شارد من حوائط.

وقد كان اكتشافا عظيما عندما اكتشف العالم (جيفرى فريدمان) *Jeffrey Friedman* - من جامعة روكفلر *Rockefeller University* الأمريكية - الجين المسئول عن إنتاج هرمون يعرف باسم (ليبتين *leptin*) يعنى على عدم زيادة الوزن وذلك فى عام ١٩٩٤. وقد أوضحت الأبحاث العلمية أن تناول الطعام يحفز الخلايا لانتاج *leptin* على إفراز هرمون الليبتين (شكل ملون ١٤٨) الذى ينساب إلى مجرى الدم ويصل إلى الخلايا العصبية فى منطقة معينة فى تحت المهاد *hypothalamus* بالمخ تعرف باسم النواة المقوسة *arcuate nucleus*. ويرتبط الليبتين بمستقبلات خاصة على أسطح هذه الخلايا العصبية. ويحفز تلك هذه الخلايا على إفراز هرمون يعرف باسم *melanocyte stimulating hormone (MSH)*. يعمل هذا الهرمون الأخير إلى خلايا عصبية أخرى فى تحت المهاد خارج منطقة النواة المقوسة. حيث يرتبط بمستقبلات خلوية أخرى تعرف باسم *melanocortin-4 receptors (MC4R)*. ويعمل هذا الارتباط الأخير على إرسال إشارات تحبط الشهية للطعام وتزيد من التمثيل الغذائى للطعام بما لا يسمح بتخزينه على هيئة دهون بالجسم. وعلى ذلك فإن الليبتين يعمل بصورة غير مباشرة على إنقاص الوزن.

وعلى العكس من ذلك فإن نقص هرمون الليبتين يحفز خلايا عصبية فى منطقة النواة المقوسة على إفراز مادة تعرف باسم *neuropeptide Y* تزيد من الشهية للطعام.

وقد حفزت معرفة هذه الآلية على التعامل مع حالات البدانة بالحقن الومى بالليبتين. وقد نجح هذا الأسلوب مع الحالات التى كان ينقصها هذا الهرمون وليس مع جميع حالات البدانة. فعلى سبيل المثال الذين تنقصهم مستقبلات الليبتين لن يستجيبوا للحقن بهذا الهرمون.

وتتضح العلاقة بين وزن الجسم والجيئات إذا أدركنا أن المستقبلات التى أشرنا إليها فى السابق يرتبط وجودها بوجود الجيئات السوية المسئولة عن تكوينها.

١٠ - الشيخوخة المبكرة *Accelerated aging disorders*:

هناك مجموعة من الاضطرابات فى التوافق التركيبية والوظيفية التى تصيب الجسم وتؤدى إلى الشيخوخة المبكرة. وتختلف هذه الاضطرابات من مرض مزمن إلى آخر. ومن ثم تعرف هذه الحالات مجتمعة باسم *Segmental Progeroid Syndromes*، ويؤدى معظمها إلى الوفاة فى سن مبكرة.

وفى المرض الذى يعرف باسم *Rothmund-Thomson Syndrome* لا يتأثر عمر الفرد. ولكن المصاب يبدو أصغر أو ذا شعر رمادى ويصاب بالكاتاركت والسرطان وهشاشة العظام فى سن مبكرة. وفى المرض الذى يعرف باسم *Hutchinson-Gilford Syndrome* (شكل ملون ١٤٩) تبدو ملامح الشيخوخة على الطفل متشابهة فى تجاعيد الوجه وتصلب الشرايين. ويتوفى المصاب إثر أزمة قلبية أو سكتة دماغية فى نحو سن الثالثة عشرة. وفى المرض الذى يعرف باسم *Werner Syndrome* تظهر الأعراض عادة قبل سن العشرين، ويتوفى المصاب فى نحو الخمسين متأثراً بمجموعة من الأمراض مثل تصلب الشرايين والبول السكرى وهشاشة العظام والكاتاركت فضلا عن ظهور تجعد الجلد والتصلب والشعر الرمادى.

ومن الجدير بالذكر أن خلايا جسم الشخص المصاب يمكنها أن تتكاثر فى الأطباق الزجاجية معمّاة على محاليل معينة. وذلك نحو خمسين مرة. أما خلايا الأفراد المصابين بحالات *Segmental Progeroid Syndromes* فهى لا تنقسم سوى عدد من المرات يقارب بين ١٠ - ٣٠ قبل أن تموت.

وقد تلقى موضوع العلاقة بين طول العمر وطبيعة الجينوم دراسات عدة. وقد أجريت بعض الدراسات على جينوم من تعدت أعمارهم مائة العام *Centenarians*. وقد وجد أنه غالبا ما يكون أبناؤه وأحفاد هؤلاء قوى أعمار طويلة أيضا.

وتشير بعض الدراسات إلى أن أجزاء من الكروموسوم رقم (٤) لها علاقة بطول العمر. ولكن من المؤكد أن الظروف البيئية أيضا لها أثر كبير فى مدى طول العمر.

١١ - فقد السمع *Hearing loss*:

تعتمد كثير من النتائج حول العلاقة بين الجينات وفقدان السمع على دراسات أجريت على عائلة في كوستاريكا *Costa Rica* (في أمريكا الوسطى) وعلى عدد من سكان الشاطئ الجنوبي لجزيرة بالي *Bali* (في إندونيسيا). وكلهم يعانون بالصمم *Deafness*. وفي الدراسة التي شملت على ثمانية أجيال من عائلة كوستاريكا والتي أجراها في عام ١٩٩٢ فريق من العلماء بقيادة العالم (بيرو ليون *Pedro E. Leon*) - انتصح أن سبب الصمم يرجع إلى جين يقع على الكروموسوم رقم (٥) مسئول عن إنتاج بروتين يلعب دوراً هاماً في بناء البروتين المعروف باسم *Actin*. وهذا بدوره يدعم الخلايا الشعرية *hair cells* الموجودة في القوقعة *cochlea* بالأذن الداخلية. وغياب هذا الدعم عن الخلايا الشعرية يجعلها غير قادرة على استشعار الموجات الصوتية. وفي الدراسة التي أجريت على مجموعة سكان جزيرة بالي - والذين كانوا يعتمدون على الإشارة للتفاهم فيما بينهم - انتصح ارتباط الصمم لديهم بجين يقع على الكروموسوم رقم (١٧).

١٢ - الجلوكوما *Glaucoma*:

ينشأ هذا المرض من تزايد ضغط المائل داخل مقلة العين إلى حد يضر بشبكة العين والعصب البصري. وقد تسبب هذه الحالة الأطفال *juvenile-onset glaucoma* والبالغين *adult-onset glaucoma*. وقد أوضحت بعض الدراسات ارتباط الحالة الأولى بجين يقع على الكروموسوم رقم (١)، وارتباط الحالة الثانية بجين يقع على الكروموسوم رقم (٣).

١٣ - تحلل البقعة الصفراء في شبكية العين *Macular degeneration*:

يرتبط أحد خرز هذه الحالة المعروف باسم *Stargardt's disease* بجين يقع على الكروموسوم رقم (١٠). وهنا الجين مسئول عن إنتاج *ATP-binding cassette transporter retinal protein (ABCR Protein)*. يعمل على تفعيل جزيء *ATP* لإنتاج الطاقة اللازمة لنقل الجزيئات عبر الأغشية الخلوية لخلايا شبكية

١٤ - الزيادة العائلية في كوليسترول الدم *Familial hypercholesterolemia*:

تتميز هذه الحالة إلى نقص في مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة *Low density lipoproteins* ينتج عنه زيادة الكوليسترول في الدم وظهور مبكر لأمراض القلب. ويميز عدم تكون المستقبلات إلى حدوث طفرة معينة.

الأمراض الوراثية والأصول العرقية

أوضحت الدراسات الإحصائية شيع الأمراض ذات الجينات المتنحية على الكروموسومات الجسمية في أصول عرقية بشرية معينة ويوضح الجدول الآتي بعضاً من هذه الأمراض وارتباطها بأصول عرقية معينة:

Ethnic associations with autosomal recessive diseases

Disease	Ethnic group(s)
Beta-thalassaemia	Cypriots, Greeks, Italians, Thais, Indians, Chinese, Turkish, U.S. blacks
Sickle cell disease	African blacks, Arabs, West Indians
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews
Gaucher disease	Ashkenazi Jews
Bloom syndrome	Ashkenazi Jews
Adrenogenital syndrome	Eskimos
Severe combined immunodeficiency	Apache Indians
Cystic fibrosis	Caucasians

كما يوضح الجدول الآتي اختلاف شيع الحاملين لجين مرض الثلاسيميا (الخلطاء) في الأصول العرقية المختلفة:

Estimates of beta-thalassaemia heterozygote frequency in various ethnic groups

Ethnic group	Carrier frequency
Cypriots	1/6
Greeks	1/34
Italians	1/10 - 1/50
Indians	1/6 - 1/50
Turkish	1/50
Thais	1/10 - 1/50
Chinese	1/50
U.S. blacks	1/70

ويوضح الجدول الآتي اختلاف استجابة الجسم للعقاقير في المجموعات العرقية المختلفة حيث تشيع المشاكل الموروثة على التعامل مع عقاقير معينة في مجموعات بشرية دون أخرى:

Ethnic variations in some pharmacogenetic disorders

Disorder	Ethnic group	(%) Frequency
Slow acetylation	Europeans	50
	Oriental	85
Pseudocholinesterase variants	Europeans	<1
	Eskimos	1-2
G6PD deficiency	N-Europeans	0
	S-Europeans	<25
Hypolactasia	Europeans	<20
	Asians	100
Atypical A/DII	Europeans	5
	Oriental	>5

ومن المعلوم أن الإنسان الحالي ينتمي نوعاً واحداً يعرف علمياً باسم *Homo sapiens*. ويتبع هذا النوع سلالات *races* عديدة، ولكن أفراد أي من هذه السلالات يمكنها التزاوج معاً وإنتاج نسل، وأصحاب السلالة الواحدة لهم أصل مشترك *common ancestry* وصفات جسمية مميزة *physical characteristics* ولا تعتبر اللغة والثقافة المشتركة من الصفات التي يحول عليها في تحديد السلالة.

وكثيراً ما يحدث اختلاط بين السلالات من خلال الزواج المتواكب للهجرة والنزوح والاستيطان مما أضفى معه تعيين السلالات عن بعضها البعض عملاً متعزراً في كثير من الأحيان.

ومن الصفات التي يعتد بها في تحديد السلالات البشرية تذكّر الشعر والبشرة وشكل الرأس وطول الجسم وملامح الوجه خاصة الأنف والشفة والفك وشكل العين ولونها.

ومن السلالات البشرية تذكر ما يلي:

Negrillo	Patagonian
Bushman	Turko
Negro	Tatar
Bantu	Northern Mongol
Negrito	Southeastern Asiatic
Melanesian and Papuan	Arctic
Nigratium	Polynesian and Micronesian
Australian	Hindu
Dravidian	Arab
Eskimo	East African
Ugrun	Mediterranean
Lapp	Alpine
North American Indian	Northeastern European
Central and South American Indian	Northwestern European



الفصل السابع

التعامل مع الأمراض الوراثية

حفلت العقود الأخيرة بالاهتمام بالأمراض الوراثية سواء على المستوى الطبي حيث أنشئت مراكز خاصة - بعضها ملحق بالمستشفيات الجامعية - للتعامل الإكلينيكي والعمل على معالجة حالات الأمراض الوراثية، فو على المستوى الاجتماعي والإنساني من حيث إنشاء دور للمعاقين ومنهم المعاقون بأمراض وراثية بهدف رعايتهم نفسياً، إلا أن الأمر يحتاج إلى مزيد من الرعاية لهؤلاء من مختلف النواحي الطبية والاجتماعية وأيضا المالية

ومن الجدير بالذكر أن أول عيادة للأمراض الوراثية في العالم أنشئت في ولاية نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية على يد الطبيب تشارلز ديفينبورت *Charles B. Davenport* في عام ١٩١٠ وفي المملكة المتحدة أنشئت أول عيادة للأمراض الوراثية في عام ١٩٤٩ على يد الطبيب (جون فراسر روبرتس) *John Fraser Roberts*.

إن معالجة مشاكل الأمراض الوراثية تحتاج في بعض الأحيان إلى إنشاء نظام للمسح الوراثي *Genetic Screening* وإنشاء مراكز للاستشارات الوراثية *Genetic Counseling*. كما أن الأمر يحتاج إلى إنشاء نظام لتشخيص الأمراض الوراثية في الأجنة حماية للمجتمع والأسر من تزايد أعداد المصابين بالأمراض الوراثية. وقد لقي هذا الاتجاه اهتماما عاليا وخصصت بورية هندية باسم *Prenatal Diagnosis* تصدرها دار نشر عانة شهيرة هي *Wiley Medical Publication* في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وتحتاج الرعاية التكاملية تقضايا الأمراض الوراثية إلى العمل على توفير الطفرات البشرية المؤهلة والمستلزمات العلمية اللازمة لإجراء التشخيص المعلى. ويحتاج أيضا إلى إنشاء برامج تهدف إلى التخفيف من معاناة المصابين وسحابة بمجم كمناصر فاعلة في المجتمع بقدر الإمكان. وكذا تخفيف العبء عن أسرهم

ويكف نقى التحويل حائلا دور تنقيذ ككهر من الطفوحات فى هذا الممدد. ويقترح أن تلعب شركات التأمين دورا أساسيا فى التغلب على هذه الصموية. وأذكر هنا نداء صدر فى بريد جريدة الأهرام فى ٢٩ مايو ٢٠٠٥ من طيبة بوحدة الوراثية بمستشفى أطفال أمسو الرىش الجامعى تطلب فيه التبرع للمرضى القرودين على الوحدة الذين يبلغ عددهم - كما قالت - ٧٨٠٠ مريض سنويا!!

ومن أهم أن يدرك الفرد أهمية اللجوء إلى الطبيب لمتخصص فى الوراثية وإجراء تحليل كروموسومى إذا ما واجه بعض المشاكل الطبية مثل الإجهاض أو ولادة جنين متوفى أو الإصابة بالعمى أو السرطان أو إذا ما أصيب ونبد له بالتخلف العقلى أو كانت ملامحه غير سوية.

ولا شك أن نشر الوعى العلمى بين جموع الناس بالآليات الإصابية بهذه الأمراض وأعراضها وطرق التعامل معها والاحتمالات الواردة لتخفيف تداعياتها يعتبر واجبا، إذ إن هذا الوعى يشكل جبهة مواجهة ضد هذه الأمراض التى طانا أشاعت اليأس لدى بعض الأسر، كما أنها طافا كانت سببا لشيوخ الخرفة حول أسبابها وسحابة التخلف منها.

وقد أوضحنا فى الفصل الثالث كيف أن الإشعاع المؤين وبعض المواد الكيميائية تؤدي إلى طفرات يمكن أن تسبب خلا فى الحمض النووى DNA، وهذه الطفرات تورث إلى الأجيال القادمة إذا ما أصابت الخلايا التناسلية. ومن هنا يجب تجنب هذه المؤثرات البيئية الضارة. وتحدد بعض مصادر هذا التعرض فى الأمثلة الآتية:

- العمل فى صناعات معينة تقتضى التعرض إلى مواد مطفرة، مون أخذ احتياطات الأمن الصناعى الواجبة فى هذا الشأن.
- التعرض لأشعاع معينة فى العلاج الطبى مثل العلاج الكيماوى *Chemotherapy* والعلاج بالإشعاع *Radiotherapy*.

• التعرض للأشعة التي تطلق إشعاعاً.

• التعرض لبعض العناصر المشعة مثل اليورانيوم والبلوتونيوم.

• التعرض للحوادث ذات العلاقة بقرب الإشعاع كـ في حالة انفجار انقاص رقم (٤) reactor في تشيرنوبل - أوكرانيا Ukraine التي وقع في يوم ٢٦ أبريل ١٩٨٦ ونتج عنه زيادة حالات سرطان الغدة الدرقية لدى الأطفال فضلاً عن ٢٨ حالة وفاة عقب الحادث نتيجة الإشعاع الذي تعرضوا له. وفي عام ٢٠٠٢ رصد أحد المراكز الصحية الذي تابع أطفال تشيرنوبل Children of Chernobyl حدوث طفرة في الكروموسوم رقم (٧) لديهم.

• العمل في معامل الأبحاث وصناعات الأسحة والمراكز الطبية ذات العلاقة بالإشعاع.

• استخدام مواد تجمع أو ملاين وأيونات منفردة ذات طبيعة إشعاعية.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن التعرض لأشعة (٢) للأغراض الطبية ووفق المعايير المحددة في هذا العدد لا تشكل خطراً على الإنسان.

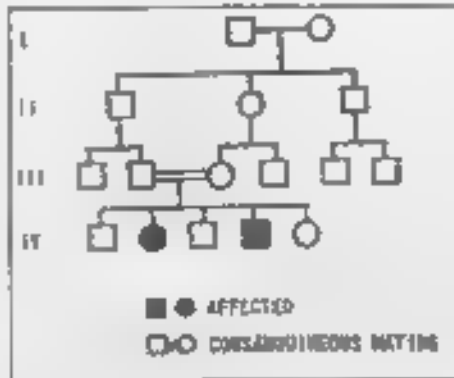
• تفاوت حساسية الأفراد عند تعرضهم للعوامل الضارة. وقد يعتمد ذلك على فروق وراثية genetic variants، وفي هذه الحالة يمكن إجراء مسح Screening بمقارنتها لاستبعاد الذين لديهم هذه الحساسية وعلى سبيل المثال فإن هذه المتابعة تجري في الولايات المتحدة الأمريكية مع العاملين في مجال عنصر البيريليوم Berillium حيث يعاني البعض من مرض يعرف باسم Berylliosis أو Chronic Beryllium Disease (CBD).

وفيما يلي بعض المحاور التي يجب الأخذ بها من أجل السيطرة بقدر الإمكان على الحالات المرضية الواقعة أو المحتملة لتقليل من التداعيات غير المرغوبة للأمراض الوراثية.

• التوعية لدى عموم الناس بالجوانب المختلفة للأمراض الوراثية. وتشجيعهم على ارتداء مراكز الاستشارات الوراثية؟

• إقامة جهاز تنفيذي متخصص في عمليات المسح الوراثي

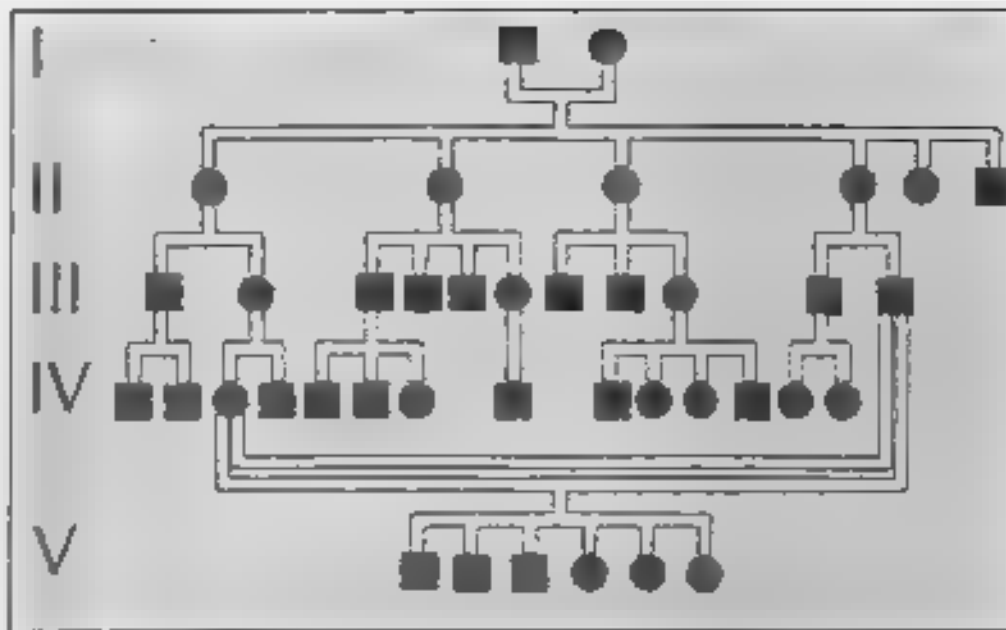
• التحذير من عواقب الزواج بين الأقارب، حيث إن ذلك قد يظهر أثر جينات مرضية سائدة في الأسرة ولم تكن ذات فعالية ظاهرة عند الأبوين. ولكنها تظهر المرض حالة تجمع هذه الجينات في نسلهما، كما هي الحال في خريطة العائلة (شكل ١٥٠). وتوضح خريطة العائلة (شكل ١٥١) توريث مرض جفاف وحرشفة الجلد Ichthyosis الذي أشير إليه في الفصل السادس ويتضح من الخريطة شيوع هذا المرض بين ذكور وإناث) نسل العائلة في الجيل الرابع بسبب زواج الأقارب Consanguineous mating. ومن المفترض عدم شيوع المرض في الإناث لأن المرض لا ينتج إلا في حالة وجود الجين بصورة مزدوجة. ولكن زواج الأقارب تسبب في شيوعه بينهم.



(شكل ١٥٠)

خريطة عائلة تشيرنوبل بوريث
صفة متنحية بلغ الجين
الخاص بها على كروموسوم
جسمي autosomal زوج
الأقارب أظهرت الصفة التي لم
تكن ظاهرة في الأبوين

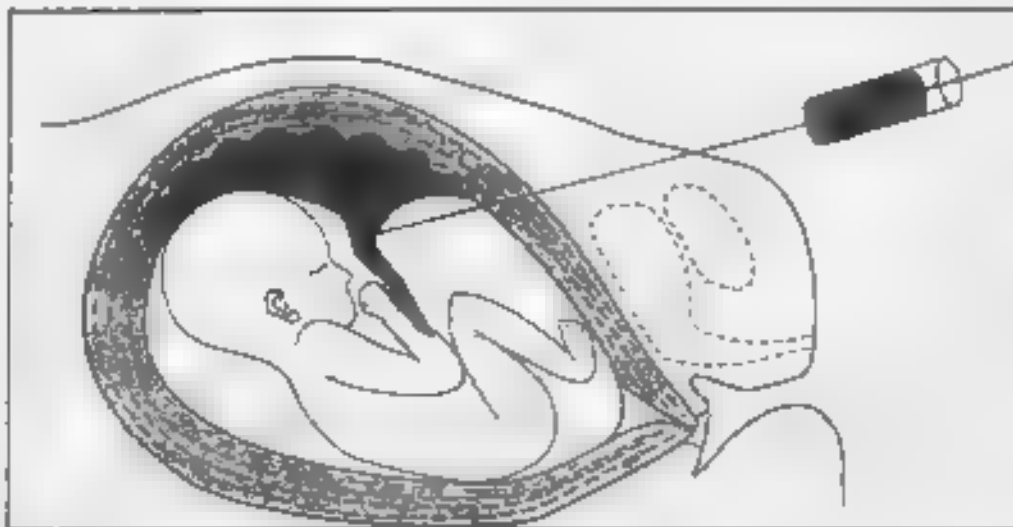
• إجراء فحوص تشخيصية للجنين عندما يكون هناك تخوف مبرر من مرض معين. ونستخدم في ذلك الموجات فوق الصوتية Ultrasound أو فحوص كروموسومات الجنين Karyotyping ويتم الحصول على الخلايا أيضاً لتعرض بتقنية تعرف باسم amniocentesis تسمح أخذ عينة Amniotic fluid من السائل الأمنيوسي (١٠ - ٢٠ سم٣) المحيط بالجنين عن طريق حقن حقنة تحقن من خلال جدار



(شكل ١٥٩)

طريقة عائلية للتوريث الوراثي
الوراثي Ectodermal وهو يقع
الجين على الكروموسوم X زوج
الأقارب بين الزوج من الجيل
الثالث والأب من الجيل الرابع
أظهر المرض في الإناث وفي
الجيل الخامس.

يُطعن الأم الحامل (شكل ملون ١٥٢) وذلك بعد الأسبوع الخامس عشر للحمل. ثم تُنمى الخلايا الموجودة بالسائل - والتي مصدرها الجنين - في أطباق زجاجية، ويجرى للخلايا تقنية إظهار كروموسوماتها مصبغة لكشف أي خلل يكون موجود بها، كما يجري للسائل تحاليل بيوكيميائية *Biochemical tests* وهو إجراء يستغرق مدة تتراوح بين ٤-٦ أسابيع. وهناك تقنية أخرى تعرف باسم *Chorionic Villus Sampling*، وفيها تؤخذ العينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين (شكل ملون ١٥٣) في فترة مبكرة من عمر الجنين (في الأسبوع الثامن) وإجراء التحاليل المطلوبة في وقت مبكر من عمر الجنين، مما يعطي فرصة أفضل لتقليد القرار المناسب. ومن ناحية أخرى يمكن إجراء منظار جنيني *Fetoscopy* يسمح للطبيب برؤية الأوعية الدموية للجنين وهو في الرحم وأخذ عينة من دم الحبل السري *Percutaneous umbilical blood sampling (PUBS)* (شكل ١٥٤) ومساعد ذلك في تشخيص بعض الحالات المرضية مثل الهيموفيليا والأنيميا الجنينية ويمكن علاج الحالات المرضية للجنين عن طريق الجراحة أو نقل الدم أو إعطائه بعض المكملات اللازمة لنموه. وقد يقتضي الأمر في بعض الحالات اتخاذ قرار بإنهاء الحمل.



(شكل ١٥٤)

أخذ عينة من دم
الحبل السري PUBS

ويوضح الجدول الآتي بعض الأمراض الوراثية التي يمكن تشخيصها في الأجنة البشرية قبل ولادتها:

Some genetic disorders for which prenatal diagnosis available

Thalassaemia, α & β
Hemophilia A, B
Cystic fibrosis
Huntington disease
Adult polycystic kidney disease
Fragile X mental retardation
Duchenne muscular dystrophy and a number of other muscular dystrophies
Retinoblastoma
Phenylketonuria
Ornithine transcarbamylase deficiency
Other less common disorders

ويشير تشخيص الأمراض الوراثية قبل الولادة جدلاً واسعاً في المجتمعات. فالبعض يرى ضرورة إجهاض الجنين إذا كان المريض على درجة كبيرة من الخطورة. وهنا يثار عدد من الأسئلة منها: ما هي الحالات المرضية التي تعتبر خطيرة وتبرر بالقتال إجراء الإجهاض؟ ومنها ما هو التوقيت في عمر الجنين الذي بعدد لا يجوز إجهاضه. ففي المملكة المتحدة على سبيل المثال لا يجوز إنهاء الحمل إذا ما تعدى عمر الجنين ٢٤ أسبوعاً

وكثيراً ما يساعد التشخيص قبل الولادة في تجنب إصابة الوليد بالحالة المرضية. فعلى سبيل المثال إذا أثبت تحليل الحمض النووي وجود الحالة المرضية المعروفة باسم *Congenital adrenal hyperplasia* - والتي تؤدي إلى تشخم البظر والشرين في الأعضاء التناسلية الخارجية للوليدة - *Virilization* - تعطى الأم جرعات من *deoxycortisone* طوال فترة الحمل مما يحول دون ظهور هذه الأعراض على الوليدة

وهناك أسلوب آخر يعتمد على تطبيق تكنولوجيا الحمض النووي وتقنية الإخصاب في الزواج *in vitro fertilization* حيث يتم إخصاب عدد من المويضات بالحيوانات المنوية في أطباق زجاجية خارج جسم الأنثى. وبها يتم الحصول على عدد من الأجنة، ثم تؤخذ خلية أو عدد محدود من خلايا كل جنين لمستخلص منها الحمض النووي *DNA* الذي تجرى مضاعفته بتقنية *PCR* ثم يختبر فيما إذا كان يحتوي على جين المرض موضوع الدراسة باستخدام المجس *Probe*. وفي النهاية يزرع الجنين المعافى في رحم الأم ويستثنى من باقي الأجنة.

وفي حالة الأمراض الوراثية المتنحية يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين المرضي، أو الذي يحتوي على نسخة واحدة منه. وفي حالة الأمراض التي جينها سائد يختار الجنين الذي لا يحتوي على الجين المرضي.

وسنحكي فيما يلي مثلاً لتطبيق تقنية الفصل الكهربى على لوح الجيلاتين *Gel Electrophoresis* في تشخيص مرض التليف الكيسي *Cystic fibrosis* في الأجنة. وكما سبق القول فإن هذا المرض يرجع إلى طفرة في البروتين (*CFTR*) تشتمل فقد قاعدتين ثيموجينيتين في الشفرة رقم ٥٠٨ القالة على الحمض الأميني *phenylalanine*. وفي هذه الطريقة يستخلص حمض *DNA* من الخلايا ويجرى إكثار للحمض في المنطقة المحيطة بالشفرة رقم ٥٠٨ لجين هذا البروتين، وذلك اهتماماً على بوابق *primers* معدة لهذا الغرض وتتمية *PCR* التي تحدثنا عنها من قبل. ويوضح شكل (١٥٥) صورة للوح الجيلاتين الذي أجرى عليه الفصل الكهربى وذلك بعد صباغته بصيغ *ethidium bromide*. وفيما يلي بيان بالعلامات *bands* المتوقعة:

(شكل ١٢٥)

اكتشف فيكر عن الإصابة بعرض التليف العروجلي
cystic fibrosis في الجنين. الصورة الجيلاتين بعد
انتهاك عمية التفرع الكهربيس electrophoresis
وصباغته باستخدام ethidium bromide.

الحارة رقم (١) نفس الدليل الذي يرجع إليه marker في تقدير أحجام
نشرة المختبر

الحارة رقم (٢) لا تحوي عينة DNA صابغة.

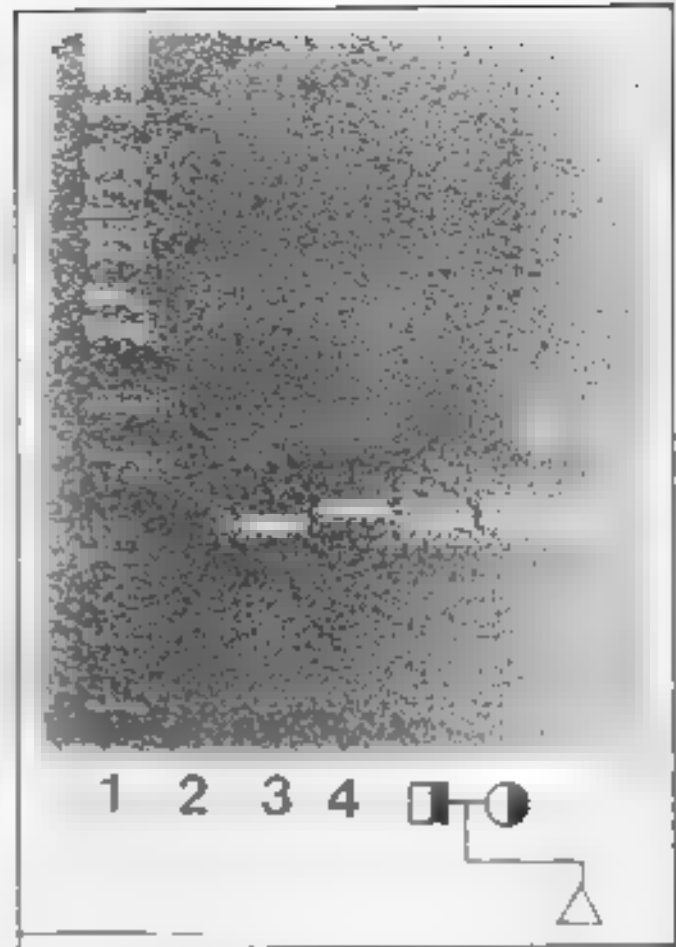
الحارة رقم (٣) عينة صابغة تلية للطفرة $\Delta F508$.

الحارة رقم (٤) عينة صابغة تلية سوية normal control. لاحظ أن
الحارات (٥)، (٦)، (٧) تتماشى مع خريطة العائلة الموضحة أسفل
صورة لوح الجيلاتين

الحارات رقم (٨-٦) ثلاث ولأم وهما خليلتان في سقة التليف العروجلي.
ولم تظهر لكل منهما في لوح الجيلاتين شريط علوي (للجين السوي)
وشريط سفلي (للجين الممرض $\Delta F508$)

تفرق بين حجم الشريطين ثلاث نيوكليوتيدات فقط

الحارة رقم (٧) تخص الجنين (حيث أنشأت عينة من خلايا الكوربون)
التي تشير إليه في خريطة العائلة بالرمز Δ . للجنين في الجيلاتين
شريط واحد سفلي مما يدل على أنه نقي في الجين $\Delta F508$ وأن
الرمز يظهر عليه



الحارة (١): وتشمل حمض DNA الدليل marker الذي يحدد حجم الباتات في المواقع المختلفة.

الحارة (٢): فارغة كحارة صابغة Control.

الحارة (٣): عينة صابغة نقية Homozygous في الطفرة (٥٠٨).

الحارة (٤): عينة صابغة طليعية (ليس بها الحالة المرضية).

الحارتان (٥)، (٦): وهما خاضعتان بالأب والأم. حيث يظهر في حارة كل منهما (٢ باند)، العليا منهما للجين الطبيعي،
والسفلى للجين المحتوي على الطفرة الخاصة بالحالة الموضحة، وذلك بالرجوع إلى الحارتين ٣، ٤ للاستدلال.

الحارة (٧): خاصة بالجنين. ويلاحظ بها باند واحد تتأخر الباند الخاص بالحارة رقم (٣) المرضية. ويدل ذلك على أن الجنين
يحتوي على الجين المتأخر بحالة مزدوجة.

ويوضح الرسم أسفل لوح الجيلاتين خريطة العائلة حيث يمثل كل فرد أمام الحارة الخاصة به في لوح الجيلاتين تقسيم
الاستدلال.

وقد أوضحنا في الفصل الخامس مثالا لتطبيق تكنولوجيا البيولوجيا الجزيئية في تشخيص مرض الأنيميا المنجلية في
الأجنة.

• وضع نظام يضمن عمل فحوص حديثي الولادة *Newborn Screening* للكشف عن حالات مرضية معينة مثل مرض فينيل كيتون يوريا *Phenylketonuria* والأتمية للجنبة *Sickle Cell Anemia* ويتيح ذلك اتخاذ إجراءات مبكرة للسيطرة على الحالة المرضية.

• الكشف عن الحاملين *Carriers* للصفات المرضية الذين لا تظهر عليهم الصفة المرضية. ويساعد ذلك على اتخاذ القرار بشأن عدم الزواج فيما بينهم، فإذا كان الزوج قد حدث فإن الزوجين يتصالحان بعدم الإنجاب، كما يحدث مع الحاملين لجين مرض *Tay-Sachs*، وكذا في تحفوف بعض الأمراض المرضية التي قد يعانى منها الحاملون للجين (بصورة خفيفة) في بعض الحالات، كذلك فإن اتباع هؤلاء لقيود وضوابط معينة قد يحول دون وقوعهم في مشاكل متوقعة، فالحاملون مثلاً للجين العائلي لزيادة الكوليسترول في الدم *Familial hypercholesterolemia (FH)* معرضون مبكراً لخطر الإصابة بمرض الشريان التاجي *Coronary artery* الذي يؤدي علة القلب. وإذا فإن قبولاً على تدخلين الجائر ومحتوى الوجبات الغذائية واتباع برنامج تدريبات الرياضة يحول دون حدوث هذه المخاطر في الشريان التاجي.

• إعداد سجلات واضحة ودقيقة على مستوى قومي لحالات الأمراض الوراثية بحيث تغطي انتوفين منهم أطباء، بحيث يضمن لهذه المعلومات السرية احتراماً لخصوصية الأفراد والعائلات.

• تسجيل التاريخ الصحي للأهلياء، حيث إن هناك أمراضاً إذا ما أصابت الأم فإنها تشكل خطراً على صحة الجنين، ومن أمثلتها مرض السكر *Diabetes mellitus* من الطراز (A) الذي يشكل خطراً على الأطراف والقلب والأنبوبة العصبية، كذلك فإن مرض الصرع إذا كان مصحوباً بالأم فإنه قد يسبب تشوهات في مخ وراس وقلب الجنين، كما أن إصابة الأم ببعض الأمراض مثل الحصبة الألمانية *rubella* أو فيروس سيتوميكافو *Cytomegalovirus (CMV)* أو تناولها لعقاقير معينة أو تعرضها لمؤثرات بيئية مثل الإشعاع وبعض المواد الكيميائية وجد أنها تؤثر تأثيراً بالغ الضرر على صحة الجنين.

وقد أدركت الدول المتقدمة أهمية إنشاء نظام كامل للاستشارات الوراثية *Genetic Counselling* يسهم في التقليل من الأعباء الناتجة عن تفاقم وشيوع الأمراض الوراثية على رفق تنكشف للاقتصادات العائلية اللازمة لدعم برامج المسح الوراثي، ذلك أنه - على سبيل المثال - تكلفة المسح الوراثي لعشرة آلاف طفل لاكتشاف حالة واحدة لمرض فينيل كيتون يوريا تقل عن تكاليف رعاية مريض واحد بهذا المرض طوال حياته.

على أنه يجب رفع أي إحساس بالخطر أو القلق فيما لو كان المسح الوراثي والتسجيل الصحي للفرد أو الأسرة له جوانب غير مرضية، كما يجب رفع أي إحساس بالاستملاء لدى البعض ممن يعتقدون أن وضعهم الاجتماعي ورفق المستوى يخرجهم من نطاق الخطر لمثل هذه التدابير.

• توفير متخصصين المتدربين على فحص حديثي الولادة وذلك في كافة المستشفيات والوحدات الصحية المؤهلة للتوليد.

• توفير الأطباء المؤهلين للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية.

• توفير الاحتياجات الطبية اللازمة للتعامل مع حالات الأمراض الوراثية. مع تحفوف المبدء المالي اللازم لقيام المريض بتدبيرها حسب الأحوال.

ويقتنع التعامل مع توابيع الأمراض الوراثية حسب طبيعة كل حالة كما سنرى من الأمثلة الآتية:

• قد يقتضى الأمر تدخل جراحياً كما في حالات (الشفة المشقوقة) *Clefted lip*، أو هبوط القلب الخلقي *Congenital heart diseases* أو زيادة عدد الأصابع *Polydactyly*.

- قد تحتاج بعض الحالات إلى علاج طبيعي *Physical therapy* كما في حالة الخلل الخلقي لموضع العظم الحرقفي *Congenital hip dislocation*، أو تقوس الأصابع ونحوها الخلقي *Congenital contractural achondrocyty*.
- استخدام *B-blockers* للحيلولة دون تعدد وتعرق الشريان الأورطي *Aorta dilatation and dissection* الذي يتعرض له المصاب بـ (عرض مارفان *Marfan Syndrome*) الشئول عنه جون يقع على الفروع العلوية لتكروموسوم رقم (١٥).
- تجنب العقاقير التي تؤدي إلى تكسير خلايا الدم *hemolysis* في حالة نقص إنزيم *glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD)* (الجين الخاص به يقع على الكروموسوم X)، مثل العقاقير المضادة للملاريا.
- تقليل كمية الحمض الأميني فهنيل آلانين *phenylalanine* إلى أدنى حد ممكن في غذاء مريض *phenylketonuria* بحول دون ظهور التخلف العقلي عند هؤلاء المرضى.
- حظر تناول مريض *galactosemia* اللبن ومنتجات الألبان، حيث لا تستطيع أجسام هؤلاء المرضى إجراء التحولات الغذائية الطبيعية لسكر الجالاكتوز.
- في الحالات التي تنتج فيها الحالة المرضية من تركم أحد نواتج التمثيل الغذائي يمكن إدخال هذه المادة في مسار تحويلي بديل، ومثال ذلك إعطاء مريض زيادة الأمونيا في الدم *hyperammonemia* الناتجة عن نقص إنزيم *Ornithine transcarbamylase* جرعات من مركب *Sodium benzoate* تعمل على تخليص الجسم من النيتروجين من خلال مسار بديل.
- في حالة زيادة عنصر الحديد في الدم يجري جرح لأحد الأوردة *splenoectomy*.
- في حالة مرض ويلسون *Wilson's disease* الذي يؤدي إلى الإضرار بالكبد والجهاز العصبي نتيجة زيادة عنصر النحاس يعطى المريض عقار *Penicillamine*.
- في حالة مرض *Homocystinuria* الناجم عن نقص إنزيم *Cystathionine-β-Synthase* في الخلايا يمالج المصابون بجرعات فيتامين B6 (*Pyridoxine*)، مع تقليل الثيونين *methionine* في الغذاء. ويصاب المريض بهذه الحالة من تخلف عقلي وهشاشة العظام *osteoporosis* ومشاكل في عدسة العين، مع ازدياد هذا الإنزيم في البول والبالزما.
- في حالة ظهور أعراض مرض *Acrodermatitis enteropathica* على الأطفال عند النظام، فإن إعطاء مركب *di-iodohydroxyquinoline* ضمن لهم الشفاء. وهو مرض وراثي جينه متنح وعرضه تقرح الجلد وتقرحاته *blistering eruption* and scaling في المناطق المحيطة بالفتحات بالجسم وظهور التهاب تقيحي *dermatitis* بأصابع اليدين والقدمين. ويصاب الطفل بالوهن *debility* ونقص في النمو مع ظهور رائحة متفجرة بشكل غير عادي بالبراز.
- في حالة مرض الهيموفيليا (نزف الدم) يعطى المريض العامل رقم XIII الذي ينقصه كتمويض يؤدي إلى ضمان تجمط الدم عند حدوث جرح.
- نقص مركب *α-1 antitrypsin* يسبب مشاكل متعددة خاصة في الرئتين، ويمكن تدارك ذلك بإعطاء جرعات من هذا المركب.
- نقص إفراز الإنسولين لدى مريض السكر طراز *Insulin-dependent diabetes mellitus (ID)* يتم التعامل معه بإعطاء جرعات من هرمون الإنسولين.
- تم علاج بعض حالات الأمراض الوراثية عن طريق زرع الأعضاء.

• نلاحظ أن الأشخاص المصابين بحالة الأتمتة التجلية بالإضافة إلى احتواء خلاصة دماغهم الحمراء على هيوجنوبيين الأجنة تكون شدة الأعراض المرضية منتعماً أقل حدة مما هي الحال في أولئك المعايين يعرض الأتمتة للتجلية فقط. ولهذا يعتقد أن إعادة تنشيط جين الجاوين الجنوني يمكن أن يقلل حدة العرض عند المصابين بالأتمتة التجلية.

ويتضح من الأمثلة السابقة أن العلم والطب قد استطاعا التعامل بنجاح مع حالات متعددة من الأمراض الوراثية مما خفف من آثار هذه الأمراض. والأمال معقودة على تحقيق سيطرة أكبر على هذه الأمراض بفضل مزيد من التقدم العلمي في هذا المجال وبفضل جهود المؤسسات الرسمية والإعلامية وشيوع الثقافة العلمية لدى الخاصة والعامة.



المراجع References

- Alcamo, J.E. (2001) : *DNA Technology*. Harcourt Academic Press, New York.
- Alberts, S.; Bray, D.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. and Walter, P. (1998) : *Essential Cell Biology*. Garland Publishing Inc., New York and London.
- Baer, A. (Editor) (1973) : *Heredity and Society*. The Macmillan Company, New York.
- Bonner, D. and Mills, S. (1964) : *Heredity*. Prentice - Hall, Inc., New Jersey.
- Connor, J. and Ferguson - Smith, M. (1987) : *Essential Medical Genetics*. The Alden Press, Oxford.
- Cooper, G. (1997) : *Cell*. ASM Press, Washington D.C. and Sinauer Associates Inc, Massachusetts.
- Darbre, P. D. (1988) *Introduction To Practical Molecular Biology*. John Wiley & Sons Ltd, New York.
- DeRobertis, E. D. P. and DeRobertis, E.M.F. (1980) : *Cell and Molecular Biology*. Holt - Saunders - Tokyo.
- Don W. Fawcett (1986) . : *A Textbook of Histology*. 1st edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia.
- Garber, E. (1972) : *Cytogenetics*. TATA McGraw - Hill Publishing Company, New Delhi.
- Green, M.; Michaelis, A. and Rieger, R. (1976) : *Glossary of Genetics and Cytogenetics*. Springer - Verlag, New York.
- Griffiths, A.; Gelbart, W. ; Millwe, J. and Lewontin, R. (2000) : *Modern Genetic Analysis*. W.H. Freeman and Company. New York.
- Hartwell, L.; Hood, L.; Goldberg, M. ; Reynolds, A. ; Silver, L. and Veres, R. (2004) : *Genetics*. McGraw - Hill, New York.
- Levine, L. (1973) : *Biology of The Gene*. The C. V. Mosby Company. Saint Louis.
- Lewis, R. (2005) : *Human Genetics*. McGraw - Hill. New York.
- Maxon, L. and Daugherty, C. (1985) : *Genetics*. W.M. C. Brown Publishers, Iowa.
- Mueller, R. and Young, I. (1997) : *Emery's Elements of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Pai, A. (1986) : *Foundations of Genetics*. McGraw - Hill. New York.
- Schwarzacher, H. and Wolf, U. (editors) (1974) : *Methods in Human Cytogenetics*. Springer - Verlag, New York.
- Trent, R.J. (1993) : *Molecular Medicine*. Churchill Livingstone. London.
- Volpe, E. (1971) : *Human Heredity and Birth Defects*. Wiley Eastern Private Limited, New Delhi.
- Whitehouse, H. (1973) : *Towards an Understanding of The Mechanism of Heredity*. The English Language Book Society and Edward Arnold LTD London.
- Williams, J.G. and R. K. Patient (1989): *Genetic Engineering*. IRL Press, Oxford, Washington DC.
- Wilson, J. (1973) : *Environment and Birth Defects*. Academic Press, New York.
- Winchester, A. (1972) : *Genetics*. Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi.

المؤلف

الأستاذ الدكتور منير على عز الدين الجنزورى



- أستاذ بيولوجيا الخلية - بكلية العلوم - جامعة عين شمس.
- الرئيس الأسبق لقسم علم الحيوان بكلية العلوم جامعة عين شمس.
- سافر إلى بريطانيا في عام ١٩٩٤ في مهمة علمية بمستشفى سانت ميرى في الإمبيريال كوليدج بجامعة لندن.
- حصل في عام ١٩٨٧ على منحة من المجلس البريطاني لإجراء بحوث في رويال مولواي كوليدج بجامعة لندن، ثم عمل بكلية نفسها عامي ١٩٩٠، ١٩٩٢.
- قام بالإشراف على حوالي ثلاثين رسالة جامعية للماجستير والدكتوراه.
- شارك في تحكيم حوالي ثلاثين رسالة للدكتوراه والماجستير غير تلك التي أشرف عليها.

- شارك في تحكيم أكثر من ٤٠ حالة ترقية إلى مرتبة أستاذ مساعد وأستاذ بالجامعات المصرية ومراكز البحوث.
- قام بتأليف (٨) كتب في الثقافة العلمية، (٢٥) كتاباً ذات خلفية علمية للطلّاع، وشارك في تأليف (٥) كتب جامعية متخصصة.
- دعى لأحدث تليفزيونية وإذاعية تعرض مسائل علمية وذلك لما يزيد على (٨٠) تسجيلاً تليفزيونياً وإذاعياً.
- قام بكتابة حوالي ٥٠ مقالة متصلة بالثقافة العلمية في عدد من المجلات والصحف المصرية (الأهرام - أخبار اليوم - الجمهورية - مجلة أكتوبر - مجلة العلم - مجلة العلميون ...).
- شارك في إعداد المادة العلمية لـ «أطلس جمهورية مصر العربية» الصادر عن مكتبة الإسكندرية.
- ساهم في «موسوعة أعلام المصريين للقرنين ١٩ و ٢٠» التي تشرف على إصدارها مكتبة الإسكندرية.
- قام بترجمة الجزء الخاص بعلم الوراثة Genetics في موسوعة Britannica إلى اللغة العربية.
- قام بترجمة عدد من المقالات العلمية نشرت في مجلة «العلوم الكويتية» التي تصدرها مؤسسة الكويت للتقدم العلمي المترجمة عن المجلة الأمريكية Scientific American.
- قام بترجمة عدد من إصدارات Britannica Learning Library و National Geographic Society وفقاً لطلب عدد من دور النشر.
- قامت هيئة فولبرايت الأمريكية في الأعوام (١٩٩٨)، (٢٠٠٠)، (٢٠٠١)، (٢٠٠٢) بإختياره للمشاركة في تقييم المتقدمين لديها من أعضاء هيئة التدريس بالجامعات المصرية للحصول على منح دراسية وفقاً لبرنامج التبادل التعليمي والثقافي.
- اختير معكم للجوائز العلمية التي تمنحها جامعات الإسكندرية والمنوفية وحلوان والميتيا.

- عمل أميناً بالوكالة لثكنة التربية للمعلمين بـ «عبري» (سليطنة عمان) في العام الدراسي ١٩٩٥ / ١٩٩٦.
- سافر في مؤتمرات علمية إلى سوريا وليبيا واليمن ولغربي، وكذا إلى السعودية للتدريس.
- تم اختياره مؤلفاً أو مراجعاً أو محكماً لبعض الدراسات والكتب لدى المجلس الوطني للثقافة والعلوم والآداب بدولة الكويت. وفي مجلة «الكيميائية» التي تصدرها الجمعية الكيميائية الكويتية.
- وهكذا لدى مؤسسة الكويت للتقدم العلمي، وجامعة البلقاء الأردنية، ومؤسسة رواء للإعلام للتخصص في السمودية.
- دعيه بعض الجمعيات والهيئات والمؤتمرات لإلقاء محاضرات علمية.
- حصل على جائزة أحسن كتاب في التطبيقات العلمية من السيد رئيس الجمهورية محمد حسني مبارك في عام ١٩٩٨.
- حصل على شهادة فقه في أدب الطفل لعام ١٩٩٩ من السيدة الفاضلة سوزان مبارك.
- حصل على جائزة أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا لعام ٢٠٠١ في تبسيط العلوم.
- حصل على جائزة قلواء دكتور أحمد أنور زهران لعام ٢٠٠٤ في مجال الثقافة العلمية التي تقدمها أكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا.
- عضو لجنة فحص الإنتاج العلمي للمتقدمين لنيل جائزة الدولة التشجيعية في العلوم البيولوجية لعام ٢٠٠٤.
- أمين اللجنة الدائمة للترقيات لوظائف الأساتذة بالجامعات المصرية (الثابتة للمجلس الأعلى للجامعات) تخصص علم الحيوان والأحياء وعلوم البيولوجية (الدورة الثامنة ٢٠٠٩ - ٢٠٠٤).
- عضو لجنة الهندسة الوراثية بالمجالس القومية المتخصصة التابعة لرئاسة الجمهورية.
- عضو اللجنة القومية لتاريخ وفلسفة العلوم التابعة لأكاديمية البحث العلمي (٢٠٠١ - ٢٠٠٤، ٢٠٠٤ - ٢٠٠٧).
- عضو اللجنة القومية للعلوم البيولوجية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٥ - ٢٠٠٨).
- عضو شعبة بحوث أخلاقيات العلوم الأحيائية بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (٢٠٠٦ - ٢٠٠٩).
- عضو اتحاد الكتاب وعضو مجلس شعبة كتب الأطفال بالاتحاد.
- عضو مجلس تحرير مجلة «آل» التي تصدرها جامعة عين شمس.
- عضو الجمعية المصرية للتكنولوجيا الحيوية.

المحتويات

٢	مقدمة:
٧	الفصل الأول: الكروموسومات، الأحماض النووية، الشفرة الوراثية
٢٢	الفصل الثاني: الكروموسومات وتوريث الصفات الوراثية، خريطة العائلة
٢٩	الفصل الثالث: الشذوذ الكروموسومي، الجينات، طفرات الجينات، طفرات صندوق التماثل، الجينات الكاذبة، الأجزاء الوراثية المتنقلة، إصلاح الدنا
٤٩	الفصل الرابع: الميتوكوندريا، وحمضها النووي وإنتاجها للطاقة
٥٥	الفصل الخامس: الطرق لتعميلية الحديثة ذات العلاقة بالكشف عن التغيرات في المادة الوراثية
٥٥	صبغة جسم بار
٥٥	تمضير الكروموسومات
٥٦	قياس محتوى الكروموسوم من حمض DNA
٥٦	فصل الحمض النووي DNA من الخلايا
٥٦	إنزيمات التقصير والفصل الكهربى في الجيلاتين
٥٧	تفاضل البلمرة المتسلسل PCR والفصل الكهربى في الجيلاتين
٦١	طريقة سانجر لكشف تتابع النيوكليوتيدات في جزيء DNA
٦٢	طريقة ماكسيم وجليبرت لكشف تتابع النيوكليوتيدات في جزيء DNA
٦٢	استخدام مجسات الحمض النووي
٦٤	طريقة سزرن لإلتقاط حمض DNA
٦٦	تقنية تعدد أطوال قطع القصر RFLP
٦٩	الفصل السادس: الأمراض الوراثية
٧٠	أولاً: أمراض وراثية تنشأ عن تغير في أعداد الكروموسومات
٧٠	(أ) تغير في عدد كروموسومات الشق (الجنس)
٧٠	• عرض جكنفلش
٩٥	• عرض ترنر
٧١	(ب) تغير في عدد الكروموسومات الجسمية
٧١	• عرض داون أو المتجولية
٧٣	• عرض إدوارد
٧٣	• عرض باتو
٧٤	ثانياً: أمراض وراثية تنشأ عن فقد جزء من كروموسوم
٧٤	• عرض مواء القطط

- ٧٤..... ثالثاً: أمراض وراثية تنشأ عن انتقال جزء من كروموسوم وارثياطة بكر وموسوم آخر.
- ٧٤..... • مرض لمفوما جرمتة
- ٧٤..... • سرخساق الدم الانتعاشي (حالة كروموسوم فيلادلفيا)
- ٧٥..... رابعا: التغير في القواعد النيتروجينية للجين
- ٧٥..... • الأنيميا المنجلية
- ٧٧..... • الجين المسرطان «راس»
- ٧٧..... • الثالاسيميا
- ٧٩..... خامسا: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في جينات لانزيمات خاصة بتفاعلات حيوية
- ٨١..... • فينيل كيتون يوريا
- ٨٢..... • المهق
- ٨٢..... • حالة الحكة يوريا
- ٨٣..... • النقص الخلقي لهرمون الثوروكسين
- ٨٢..... • نقص إنزيم كاتاليز
- ٨٤..... • مرض جالاكتوريميا
- ٨٤..... • نقص الإنزيم أدينوزين دي أمين
- ٨٦..... سادسا: أمراض وراثية ترجع إلى اضطراب في التحولات الغذائية للإسترويدات
- ٨٧..... • الاضطراب الخلقي للغدة جاركلوية
- ٨٧..... • سابعا: أمراض التخزين في الليزوسومات
- ٨٨..... • مرض جوتشر
- ٩٠..... ثامنا: أمراض وراثية مرتبطة بكر وموسومات الشق (جنس)
- ٩٠..... (أ) أمراض وراثية لها جين سائد على الكروموسوم X
- ٩٠..... • فرط نمو الشعر العام الخلقي
- ٩٠..... • التبقع القصوي
- ٩٠..... (ب) أمراض وراثية لها جين متنح على الكروموسوم X
- ٩١..... • مرض نيف الدم (هيموفيليا)
- ٩٣..... • عمى الألوان
- ٩٤..... • خفاف ومرشفة العند
- ٩٤..... • مرض نأصت الذكور
- ٩٤..... • نقص إنزيم جلوكتوز-٦-فوسفات دي هيدروجينيز
- ٩٥..... • ومن العضلات
- ٩٥..... قامعا: أمراض وراثية تنشأ عن خلل في أعداد تكررات تسلسلات نيوكليوتيدات معينة في حمض أنووي DNA
- ٩٦..... • عرض كروموسوم X الهش
- ٩٧..... • مرض كنيلى
- ٩٧..... • مرض منتججون
- ٩٨..... عاشرا: أمراض وراثية مرتبطة بفشل إصلاح الحمض النووي DNA

- ٩٨ سرطان المستقيم والقولون الوراثي
- ٩٩ جفاف الجلد الترققي
- ٩٩ نقص الكبريت في الشعر
- ٩٩ واحد عشر: أمراض وراثية ترجع إلى خلل في المادة الوراثية للميتوكوندريا
- ٩٩ مرض ليبير الوراثي للمصعب البصري
- ١٠٠ مرض التقلصات العضلية الصرعية وتشتت الألياف العضلية الحمراء
- ١٠٠ ثاني عشر: الأمراض السرطانية والتغير في المادة الوراثية
- ١٠٢ ورم شبيكة العين
- ١٠٢ ثالث عشر: الفيروسات والأمراض السرطانية
- ١٠٦ رابع عشر: الوراثة والاستجابة للعقاقير
- ١٠٧ خامس عشر: الوراثة والاستجابة للمؤثرات البيئية
- ١٠٨ سادس عشر: أمراض وراثية أخرى
- ١٠٨ مرض الزهايمر
- ١٠٨ مرض التليف الحوصلي
- ١٠٩ الأمراض الوراثية للكولاجين
- ١١٢ التصلب الضموري للمضلات
- ١١٢ الذئبة الحمراء
- ١١٢ إختلاج الحركة وتمدد الأوعية الدموية
- ١١٢ عرض مارفان
- ١١٤ مرض السكر
- ١١٤ وزن الجسم
- ١١٤ الشيفوخة المبكرة
- ١١٦ فقد السمع
- ١١٦ الجلو كوما
- ١١٩ تحلل البقعة الصفراء في شبكية العين
- ١١٦ الزيادة العائلية في كوليسترول الدم
- ١١٦ الأمراض الوراثية والأصول العرقية
- ١١٩ الفصل السابع: التعامل مع الأمراض الوراثية

كتب للمؤلف من إصدارات دار المعارف

أولاً: كتب ثقافية علمية

- ١ - الجينات وبيولوجيا الأمراض الوراثية ٢٠٠٨
- ٢ - العلاج بالجينات ٢٠٠٤
- ٣ - سبب حول ثورة العلوم البيولوجية ٢٠٠٤
- ٤ - نحن والعلوم البيولوجية في مطلع القرن الحادي والعشرين - صدر في حوالي ٦٠٠ صفحة في حزيران ٢٠٠٠
- ٥ - الاستنساخ - القصة الكاملة - العدد ٢٦٩ من سلسلة اقرأ - أبريل ١٩٩٨.

ثانياً: كتب جامعية

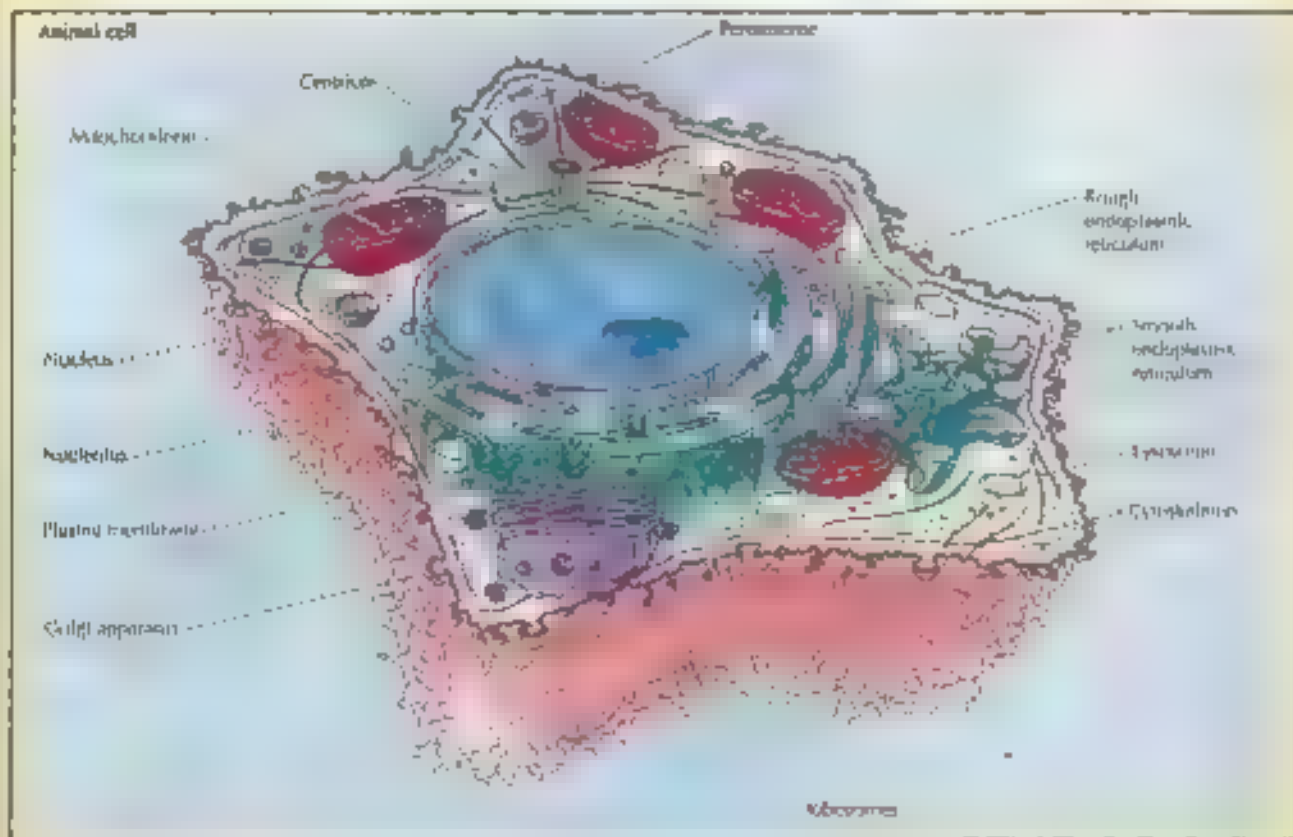
- ١ - علم الخلية لطلاب الجامعات (١٩٩٢) - مع ثلاثة مشاركون
- ٢ - التقنية الجينية «أعداد النشرائح الميكروسكوبية» مع مؤلف آخر صدر في عام ١٩٩٨ - لطلاب المرحلة الجامعية الأولى وطلاب الدراسات العليا بكتليات العلوم والطب والزراعة والتربية

ثالثاً: كتب لطلاب لها خلفية علمية

- ١ - معتز وزيزي مع القمر الصناعي ١٩٩٤
- ٢ - بهلول في رحلته العجيبة ١٩٩٤
- ٣ - نورا وسالي والإنسان الآلي ١٩٩٤
- ٤ - الاستنساخ ١٩٩٨
- ٥ - البيئة في قرنتي ومدنيتي ١٩٩٩
- ٦ - الكحل والجزء يصنعان الحياة ٢٠٠١
- ٧ - الشفرة الوراثية ٢٠٠١
- ٨ - الهندسة الوراثية في عالم الحيوان ٢٠٠١
- ٩ - العدد الصماء ٢٠٠١
- ١٠ - الأصداف ٢٠٠١
- ١١ - التكمثر في النبات والإنسان ٢٠٠٣
- ١٢ - عالم اللافقاريات ثنائيت ٢٠٠٤
- ١٣ - عالم لافقاريات اليتيم ٢٠٠٤
- ١٤ - عجائب الأسماك والبرمائيات والزواحف ٢٠٠٧
- ١٥ - عجائب الطيور والثدييات ٢٠٠٧

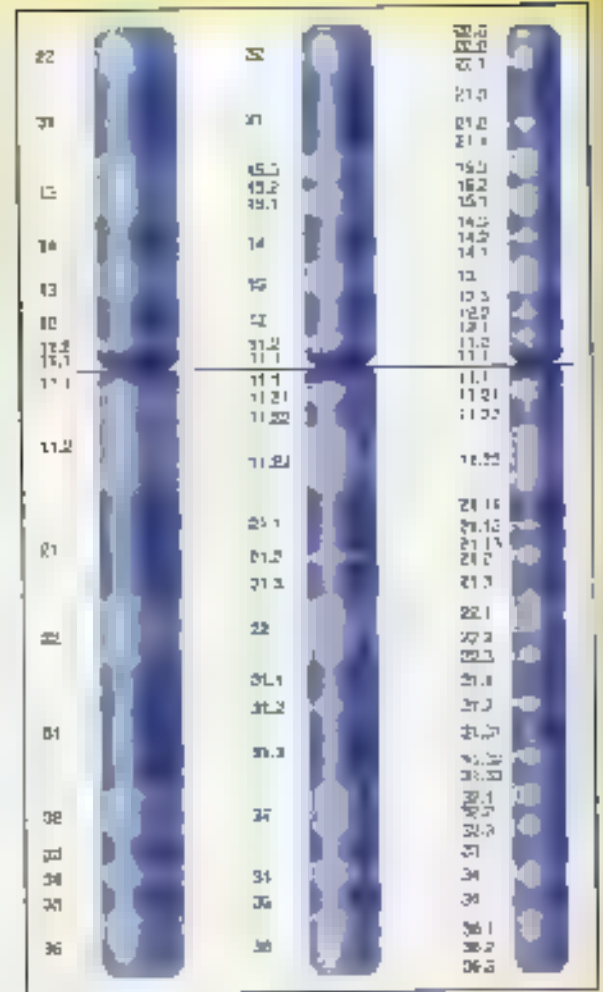
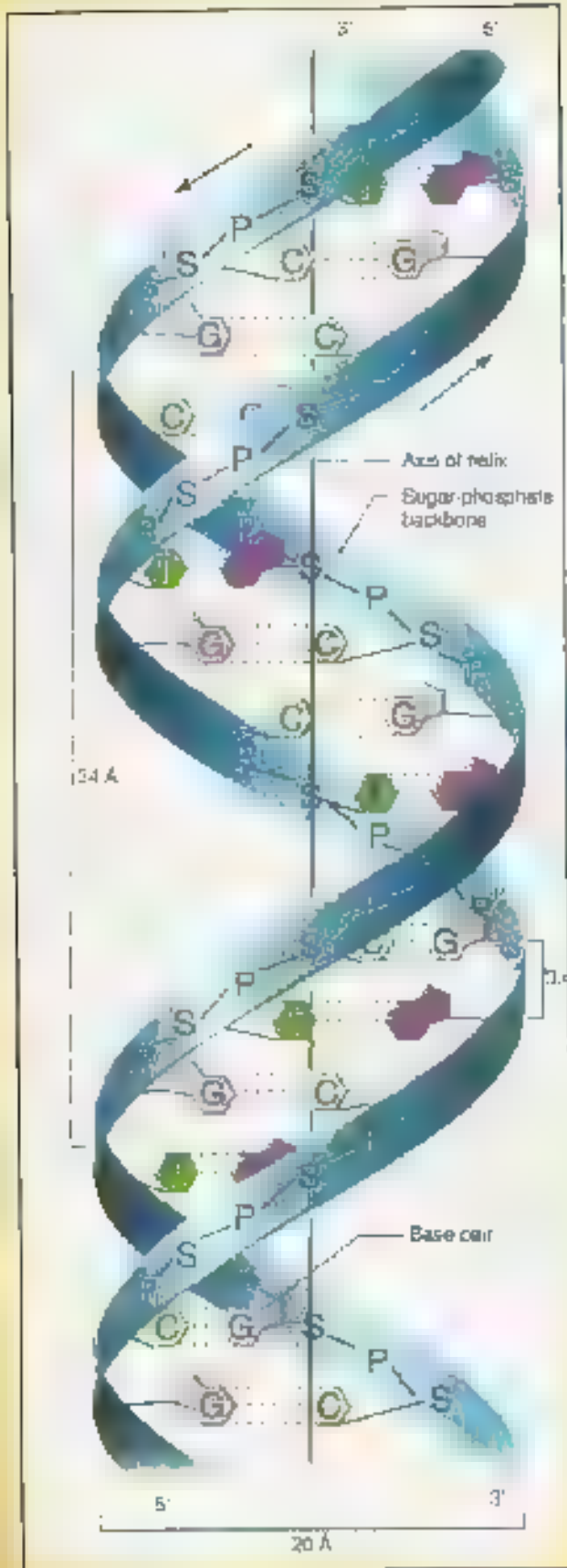
ملحق
الصور
الملوَّنة

الفصل الأول



(شكل 5 ب) رسم مجسم لقطاع في إحدى خلايا الجسم يبين التراكيب الداخلية بها.

(شكل ١٨) جزيء DNA يتكون جانبي الجزيء backbone من جزيئات السكر والفوسفات في نظام يكون حلزوناً مزدوجاً double helix يصل بين الجانبين جزيئات القواعد النيتروجينية base pairs

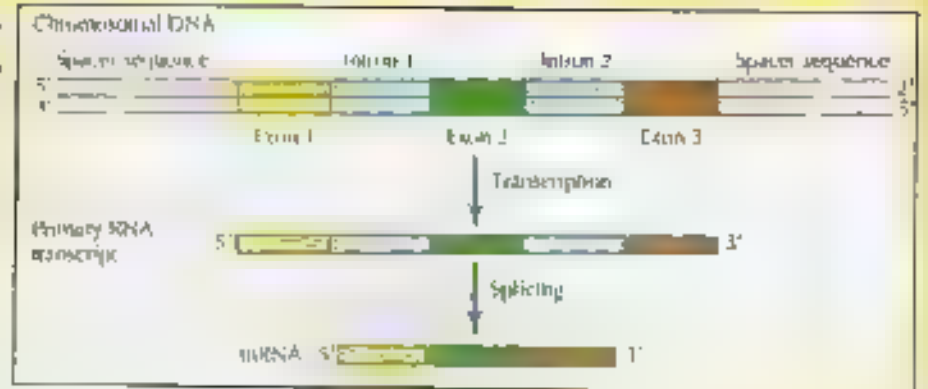


(شكل ١٩) رسم للكروموسوم رقم ٧ يوضح ثلاثة مستويات من الإيضاح لنظام الشرائط وذلك حسب طريقة الصباغة المستخدمة، فما كان يظهر كشريط واحد يمكن مع استخدام طريقة صباغة أفضل أن يظهر كعدة شرائط hands وعدة مناطق بينية interbands. مثال ذلك الشريط 7q31 في الرسم أقصى اليسار وكيف تحسن إيضاحه في الرسم الأوسط فظهر فيه الشريطان 7q31.1 & 7q31.3 حول منطقة بينية 7q31.2، ثم تحسن الإيضاح أكثر في الرسم أقصى اليمين حتى إن الشريط 7q31.3 ظهر به الشريطان 7q31.31 & 7q31.32 والمنطقة البينية 7q31.33.

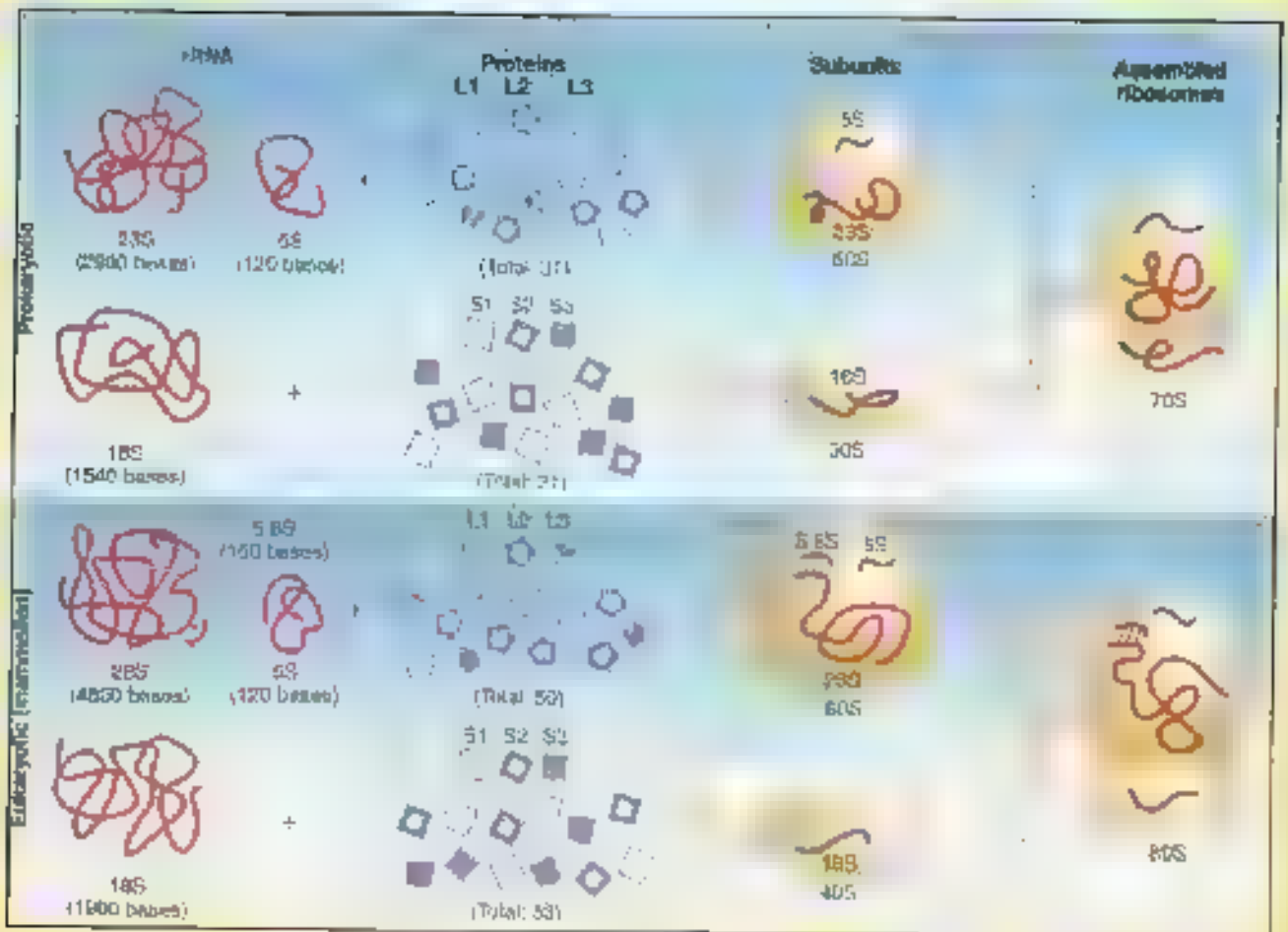
Polar charged				
Aspartic acid (Asp or D)	Glutamic acid (Glu or E)	Lysine (Lys or K)	Arginine (Arg or R)	Histidine (His or H)
<p>Properties of R groups:</p> <p>Hydrophilic R groups act as acids or bases which tend to be fully charged (+ or -) under physiological conditions. R groups form ionic bonds and are often involved in ionic interactions.</p>				
Polar uncharged				
Serine (Ser or S)	Threonine (Thr or T)	Asparagine (Asn or Q)	Glutamine (Gln or N)	Tyrosine (Tyr or Y)
<p>Properties of R groups:</p> <p>Hydrophilic R groups which do not act as acids or bases, but are polar and form hydrogen bonds with water. They play an important role in protein structure by interacting with the "iceberg".</p>				
Nonpolar				
Alanine (Ala or G)	Valine (Val or V)	Isoleucine (Ile or I)	Leucine (Leu or L)	Methionine (Met or C)
<p>Properties of R groups:</p> <p>Hydrophobic R groups which do not carry any charge, and all groups are non-polar and hydrophobic in the presence of water. They tend to be buried away from the aqueous medium. They play an important role in protein structure by interacting with the "iceberg".</p>				
R Groups with unique properties				
Glycine (Gly or G)	Cysteine (Cys or C)	Proline (Pro or P)		
<p>R groups with unique properties:</p> <p>Glycine is the only amino acid that is not chiral. It has a unique property of forming a covalent bond with another cysteine to form a disulfide bond.</p> <p>While R group is polar, uncharged in character, it has a unique property of forming a covalent bond with another cysteine to form a disulfide bond.</p> <p>Proline is a cyclic secondary amine. It has a unique property of being a secondary amine and is the only amino acid that can act as a base.</p>				

(شكل ٢٢) تركيب الأحماض الأمينية وتصنيفها في أربع مجموعات

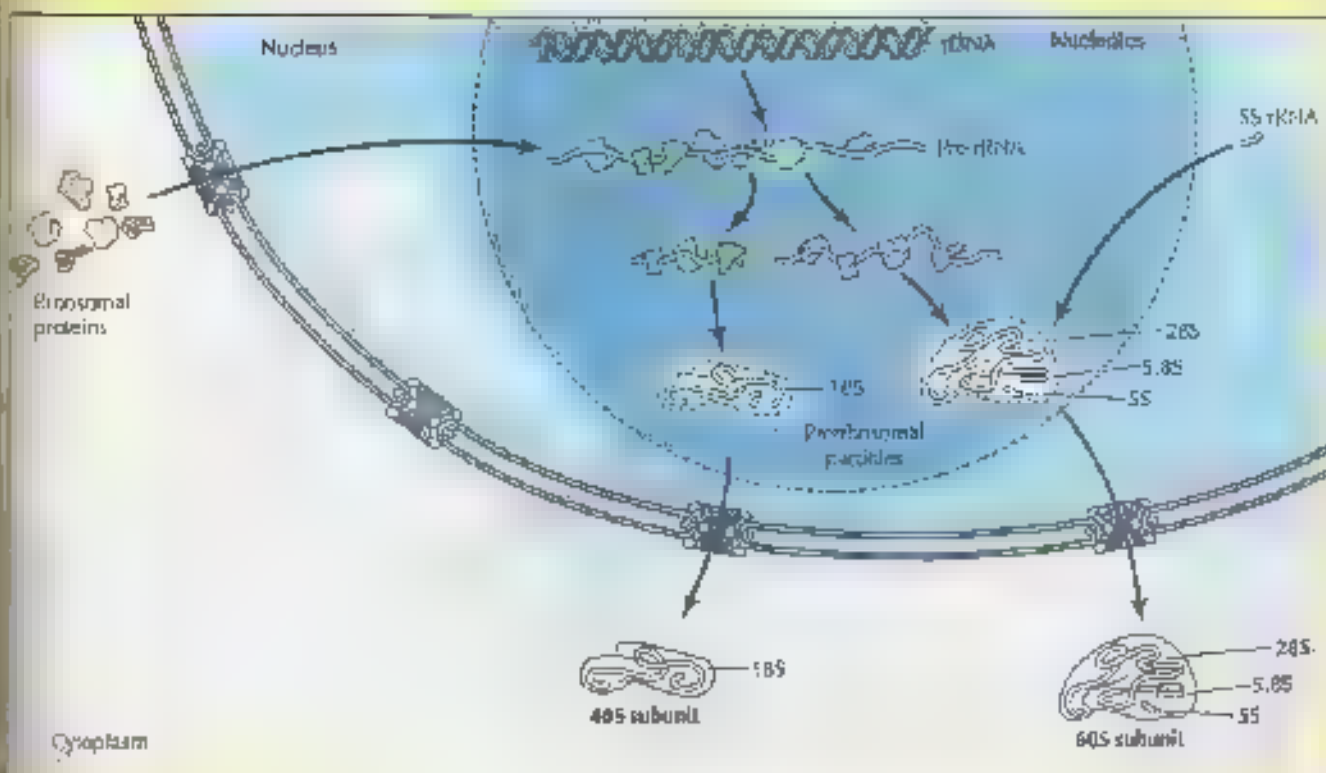
شكل ٢٥) تركيب الجينات في الكائنات حقيقية النواة. يحتوي DNA على مناطق تتابعات شفرية Coding Sequences يطلق عليها اسم إكسونات Exons بتخللها تتابعات غير شفرية Non-coding Sequences تسمى إنترونات intron. يتم نسخ



الإكسونات والإنترونات على السواء لتعطي Primary mRNA. في مرحلة تالية يتم التخلص من الإنترونات وتلتحم Spliced الإكسونات معا لتكون mature mRNA.



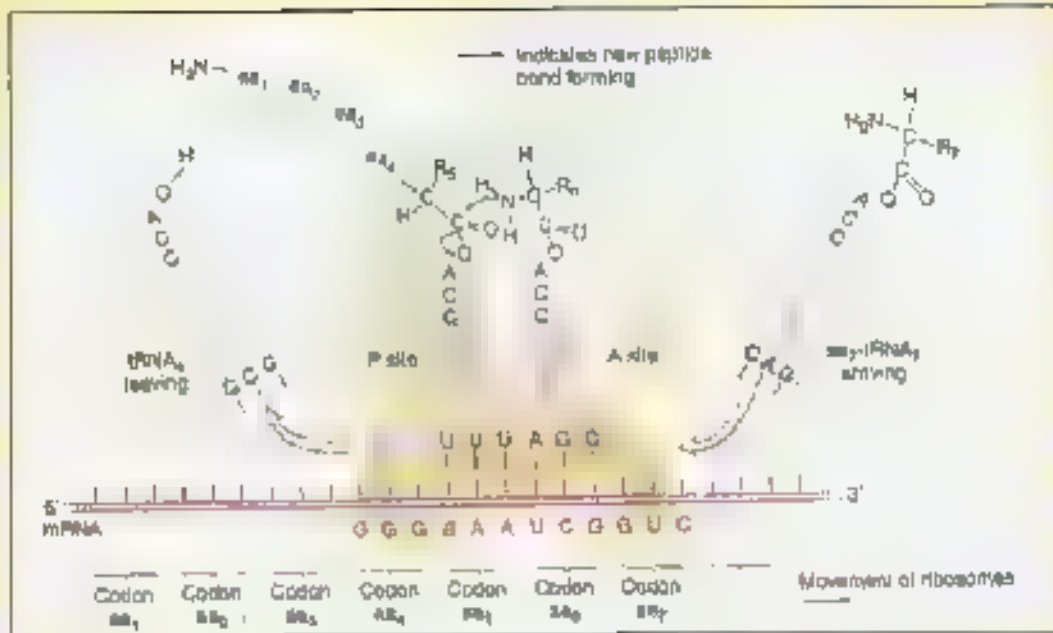
شكل ٢٨) مقارنة بين بناء الريبوسومة في الكائنات أوليات النواة والكائنات حقيقية النواة. لاحظ أن البروتينات الداخلة في تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة يرمز لها بالحروف L₁, L₂, L₃. أما تلك الداخلة في تكوين الوحيدة الصغيرة للريبوسومة فيرمز لها بالحروف S₁, S₂, S₃.



(شكل ٢٩) آلية تكوين الوحيدات الكبيرة 60S والوحيدات الصغيرة 40S للريبوسومات. لاحظ أن بروتينات الريبوسومة تتخلق في السيتوبلازم، وأن 5S rRNA يتخلق في النواة ثم يدخل إلى النوية. وأن بقية طرز rRNA (وهي 18S, 28S, 5.8S) تتخلق في النوية. كذلك لاحظ أن ارتباط البروتينات مع حمض DNA الريبوسومي يتم في النوية وذلك قبل تجزئته. بعد تمام تخليق وحيدتي الريبوسومة تترك الوحيدتين النوية إلى السيتوبلازم.

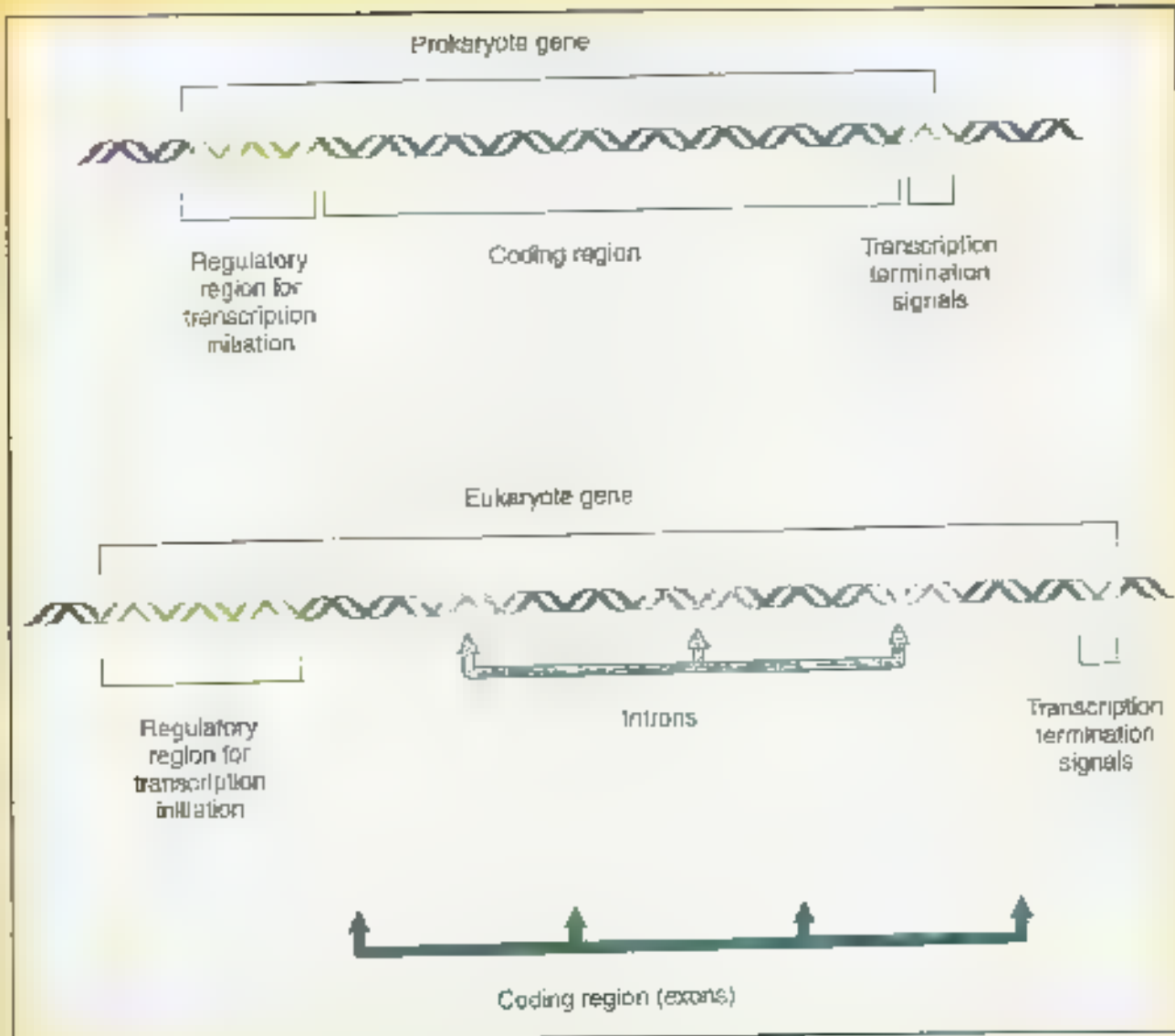
Amino Acids and Their Symbols			Codons					
aspartic acid	Asp	D	GAC	GAU				
glutamic acid	Glu	E	GAA	GAG				
arginine	Arg	R	AGA	AGU	CGA	CGC	CGG	CGU
lysine	Lys	K	AAA	AAG				
histidine	His	H	CAC	CAU				
asparagine	Asn	N	AAC	AAU				
glutamine	Gln	Q	CAA	CAG				
serine	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
threonine	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
tyrosine	Tyr	Y	UAC	UAU				
alanine	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU		
glycine	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
valine	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
leucine	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
isoleucine	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
proline	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
phenylalanine	Phe	F	UUC	UUU				
methionine	Met	M	AUG					
tryptophan	Trp	W	UGG					
cysteine	Cys	C	UGC	UGU				
STOP codons			UAA	UAG	UGA			
KEY:			<div>negatively charged polar amino acids</div> <div>positively charged polar amino acids</div> <div>uncharged polar amino acids</div> <div>nonpolar amino acids</div>					

(شكل ٢٠) المجموعات المختلفة للأحماض الأمينية، والرموز ثلاثي الحروف أو أحادي الحرف الدال على كل منها، الشكل يوضح أيضا الشفرة الوراثية أو الشفرات التي تدل على شكل حمض أميني. أسفل الشكل شفرات الإيقاف الثلاث.

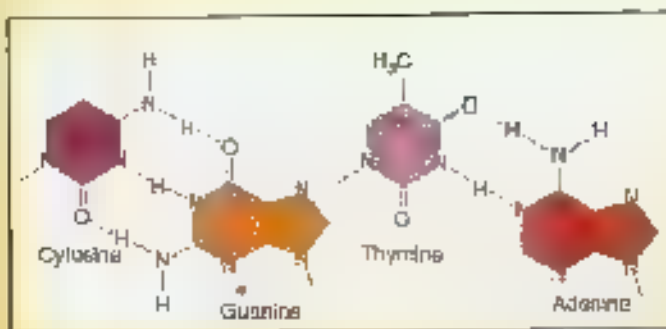


(شكل ٢٢)

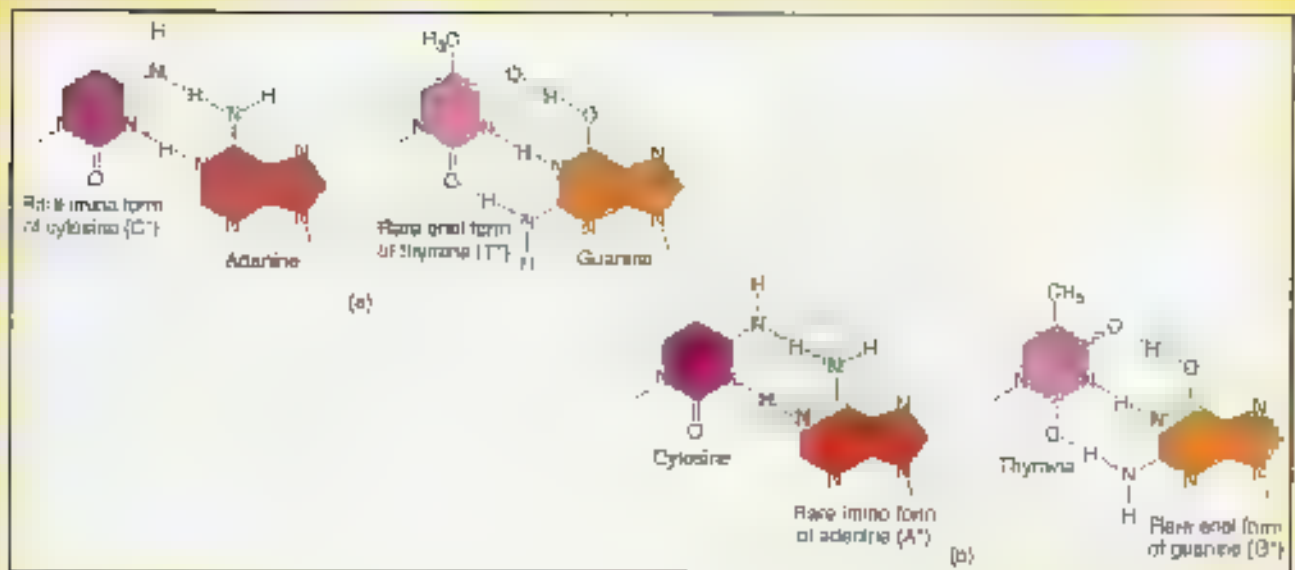
راجع شرح شكل ٢١. لاحظ هنا الشفرات الوراثية على حمض $m-RNA$ وأن عملية تخليق سلسلة عديد الببتيد تتم في الاتجاه من ٥-٣ بالنسبة لجزء $m-RNA$. وأنه قد تم فعلاً بناء تسلسل من أربعة أحماض أمينية ومزاليها في الرسم $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4$. وأن حمض $t-RNA$ الذي كان يحمل الحمض الأميني الرابع قد ترك الموقع P. وأن حمض $t-RNA$ الذي كان يحمل الحمض الأميني السابع جاء ليرتبط بالريبوسومة عند الموقع «A».



(شكل ٤٤): التركيب العام للجين في كل من أوليات النواة Prokaryotes وحقيقيات النواة Eukaryotes. في بداية الجين يوجد تتابع منظم يلزم البدء في عملية النسخ، وفي نهاية الجين يوجد تتابع يكون إشارة لإنهاء عملية النسخ. في حقيقيات النواة توجد إنثرونات تتخلل الجين.



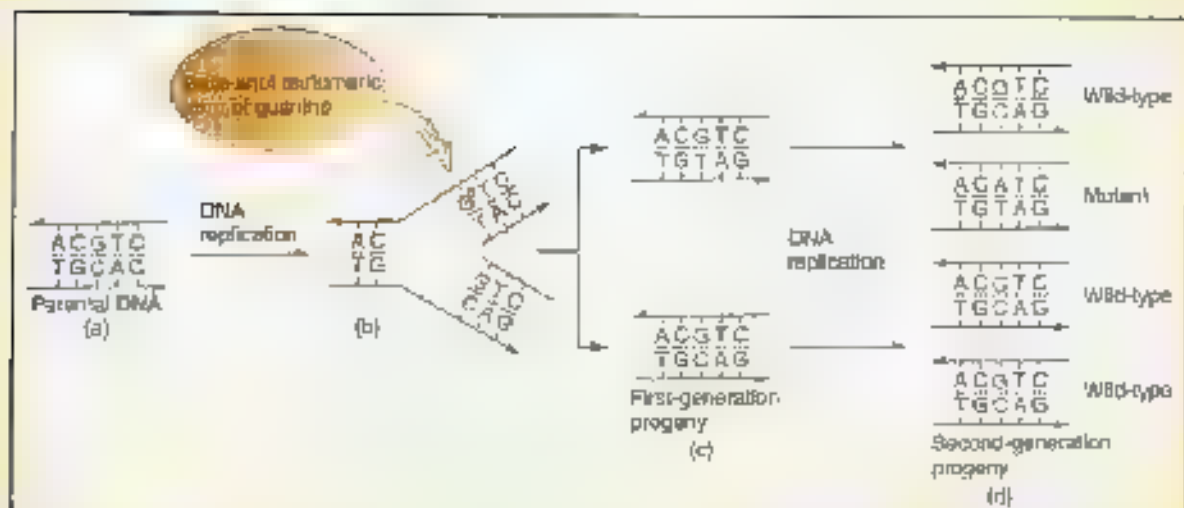
(شكل ٤٧)
ارتباط القواعد النيتروجينية بعضها ببعض
وفقا للهيئة السوية Keto form.



(شكل ٤٨) ارتباط غير سوى بين القواعد النيتروجينية

(a) الهيئة tautomeric للبريميدينات

(b) الهيئة tautomeric للبيورينات

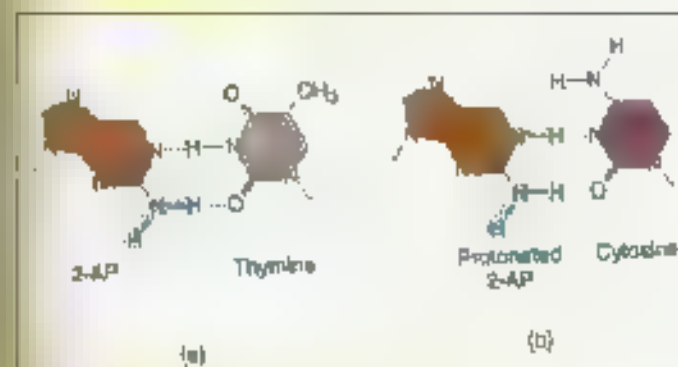
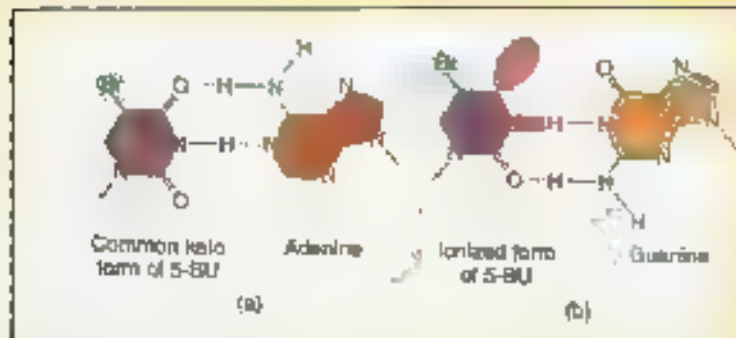


(شكل ٤٩) خطوات نشأة طفرة نتيجة إحلال الهيئة tautomeric enol للجوانين محل الجوانين السوى في الحمض النووي (a) ، عند تضاعفه في المرة الأولى (b ، c) ، ثم تضاعفه في المرة الثانية (d) .

(شكل ٥٠) رسم يوضح تضمين مركب 5-bromouracil (5-BU) بالخطأ في بناء جزيء DNA حيث إنه مناظر للثايمين analog of thymine.

(a) المركب (5-BU) في الهيئة Keto يرتبط مع الأدينين وبهذا فهو يحل محل الثايمين.

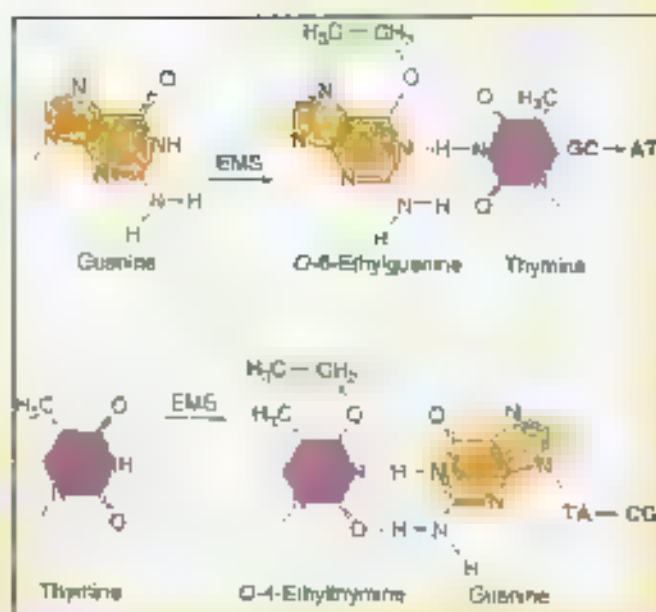
(b) المركب (5-BU) يتواجد لبعض الوقت في صورة متأينة ionized بسبب وجود ذرة البروم التي تسبب إعادة توزيع الإلكترونات. في هذه الحالة يرتبط المركب (5-BU) مع الجوانين بدلا من ارتباط هذا الأخير مع السيتوسين. يترتب على هذا الوضع طفرات عند تضاعف الحمض النووي.



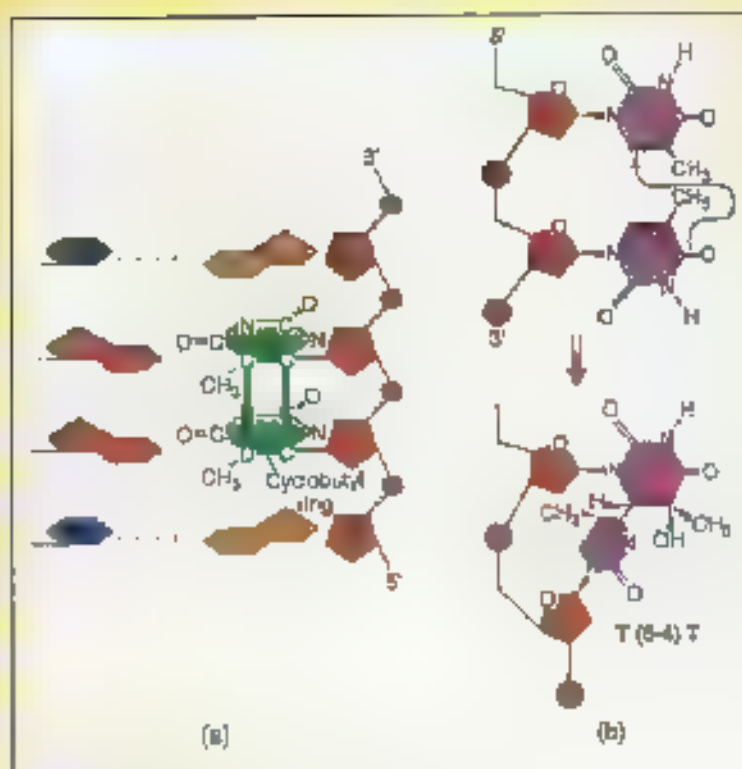
(شكل ٥١) : رسم يوضح تضمين مركب 2-aminopurine (2-AP) بالخطأ في بناء جزيء DNA حيث إنه مناظر للأدينين analog of adenine.

(a) المركب (2-AP) يرتبط مع الثايمين وبهذا فهو يحل محل الأدينين.

(b) المركب (2-AP) في الحالة protonated وعندئذ يرتبط مع السيتوسين.



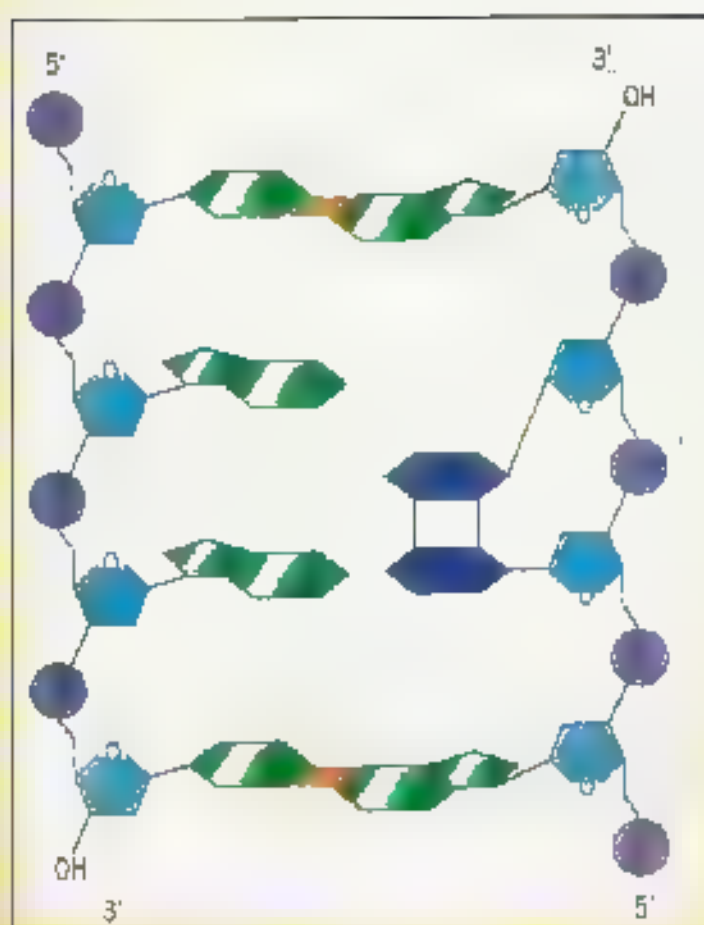
(شكل ٥٢) عامل الألكلة EMS يسبب ethylation للجوانين عند الذرة رقم (٦)، وللثايمين عند الذرة رقم (٤). وفي الحالتين يحدث ترابط مع قاعدة نيتروجينية مغايرة للحالة السوية.



(شكل ٥٥)

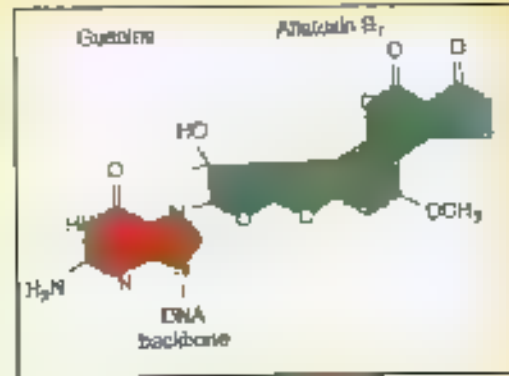
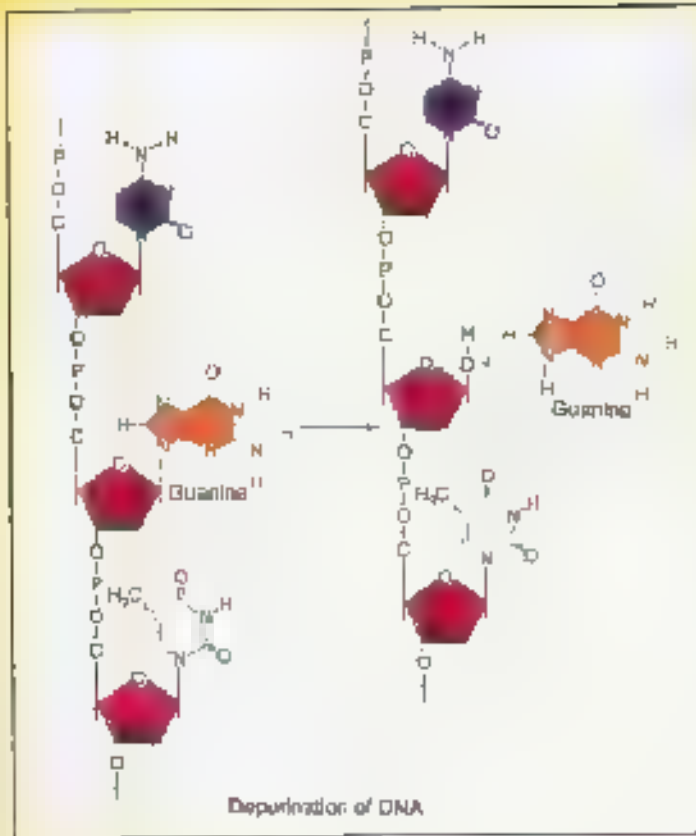
(a) ارتباط اثنين من البيريميدينات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا ما يعرف باسم dimer، ويتم ذلك الارتباط بالتأثير على الرابطة المزدوجة بين ذرتي الكربون رقمي ٥، ٦ في كل قاعدة، ويحدث هذا التغير تحت تأثير الضوء فوق البنفسجي.

(b) ارتباط اثنين من البيريميدينات متجاورين على نفس شريط جزيء DNA معا ليكونا dimer، ويتم ذلك بين ذرة الكربون رقم (٤) في بيريميدين وذرة الكربون رقم (٦) في البيريميدين الآخر مما ينتج عنه اضطراب في بناء جزيء الحمض النووي.



(شكل ٥٧) تكوين pyrimidine dimer

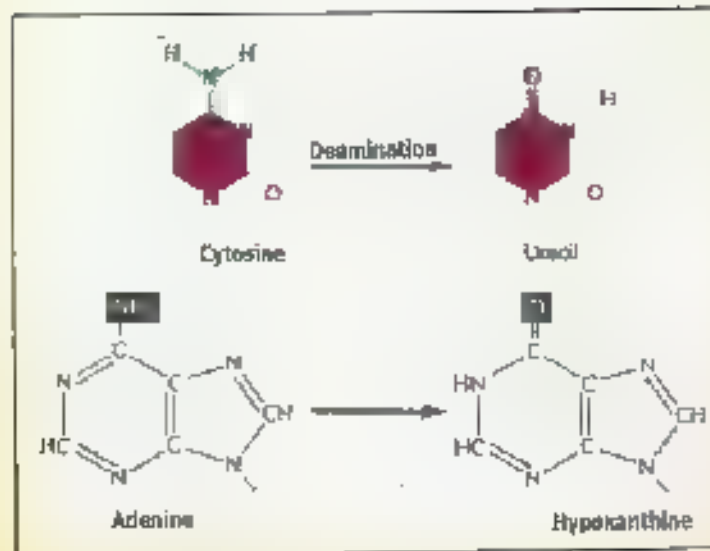
في جزيء DNA تحت تأثير UV irradiation



(شكل 5A)

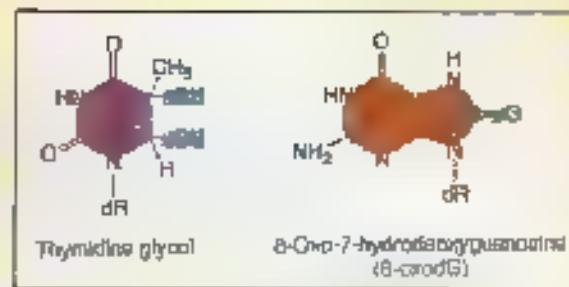
الارتباط الإفراز الفطري Allatoxin B₁
مع الجوانين في جزيء المادة الوراثية DNA

(شكل 5B) فقد اليورين «جوانين»
من شريط الحمض النووي DNA فيما
يعرف باسم Depurination



(شكل 6)

نزع مجموعة «أمين» Deamination
من كل من القاعدتين سيتوسين وأدينين



(شكل ٦٢)

نماذج من نتائج كيميائية نتيجة تعرض الحمض النووي لشوارد الأوكسجين الحرة dR = deoxyribose

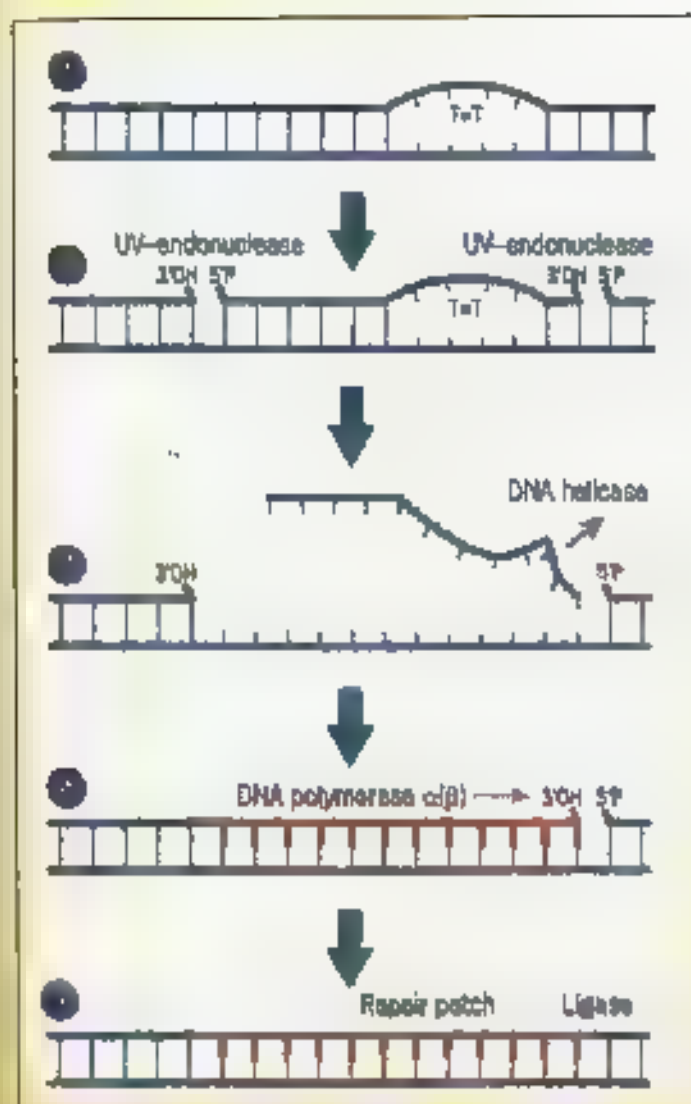
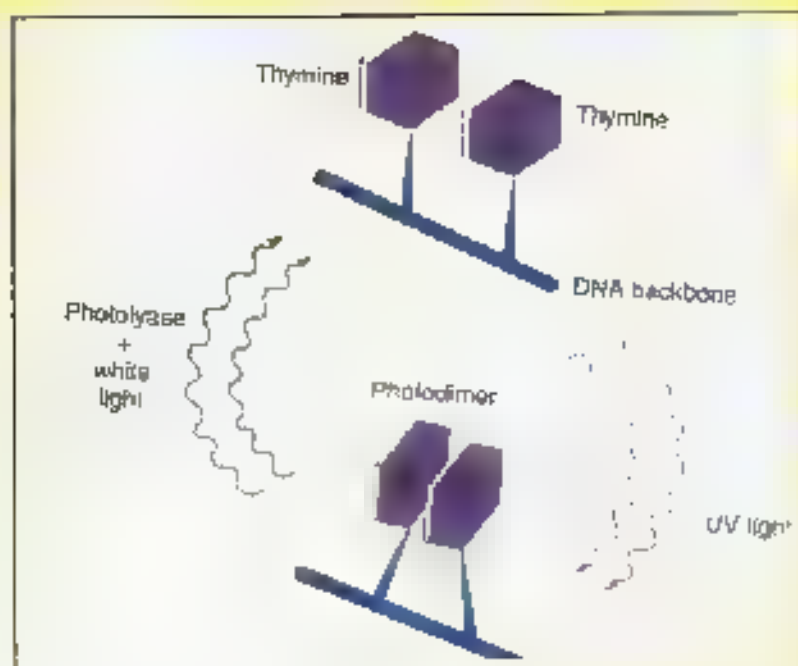
Normal	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Misense	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Nonsense	THE ONE BIG [REDACTED]
Frameshift	THE ONE [REDACTED]
Deletion	THE ONE BIG HAD ONE RED EYE
Insertion	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Duplication	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
Expanding mutation	
generation 1	THE ONE BIG FLY HAD ONE RED EYE
generation 2	THE ONE BIG FLY [REDACTED] HAD ONE RED EYE
generation 3	THE ONE BIG FLY [REDACTED] HAD ONE RED EYE

(شكل ٦٣)

جملة في السطر الأول تتكون كل كلمة من كلماتها من ثلاثة حروف (أشبه بشفرة الجين)، وإجراء تناظر بين ما يحدث في هذه الجملة نتيجة بعض التغيرات في حروفها وما يحدث في الجين نتيجة بعض الطفرات.

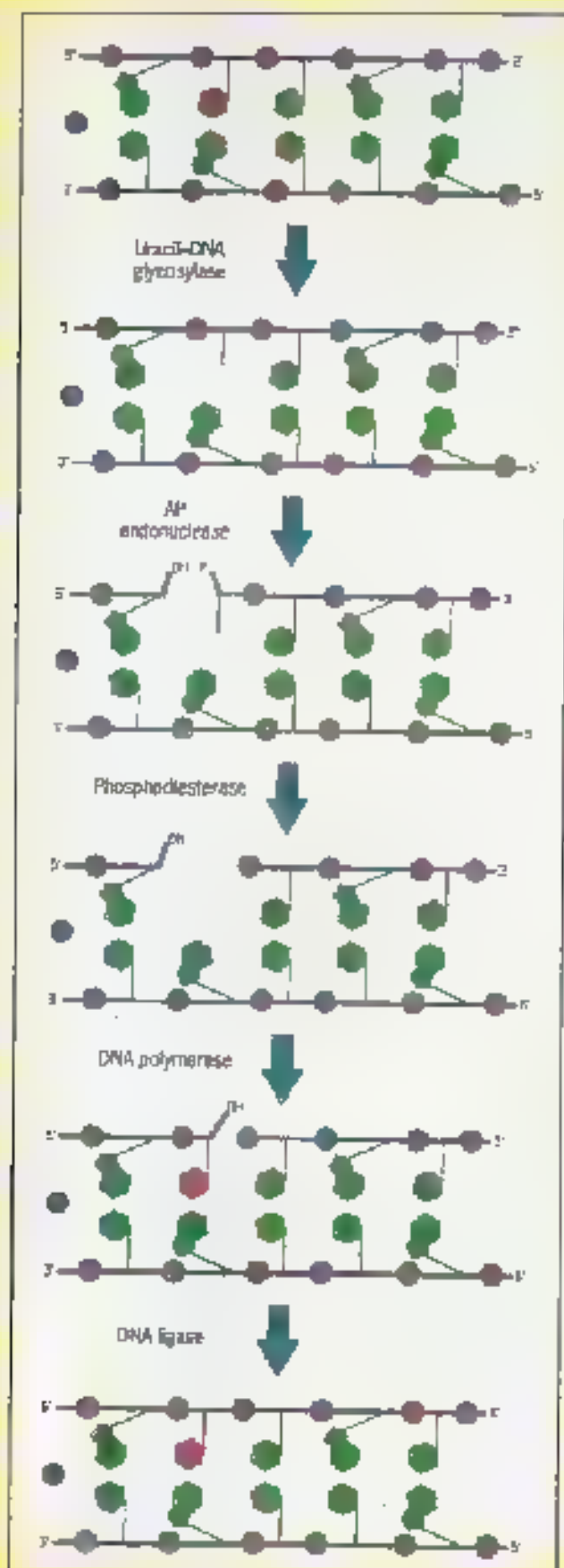
(شكل ٦٤)

تفكيك الدايمر - الذي فتح تحت
تأثير الأشعة فوق البنفسجية -
بواسطة إنزيم photolyase.



(شكل ٦٥)

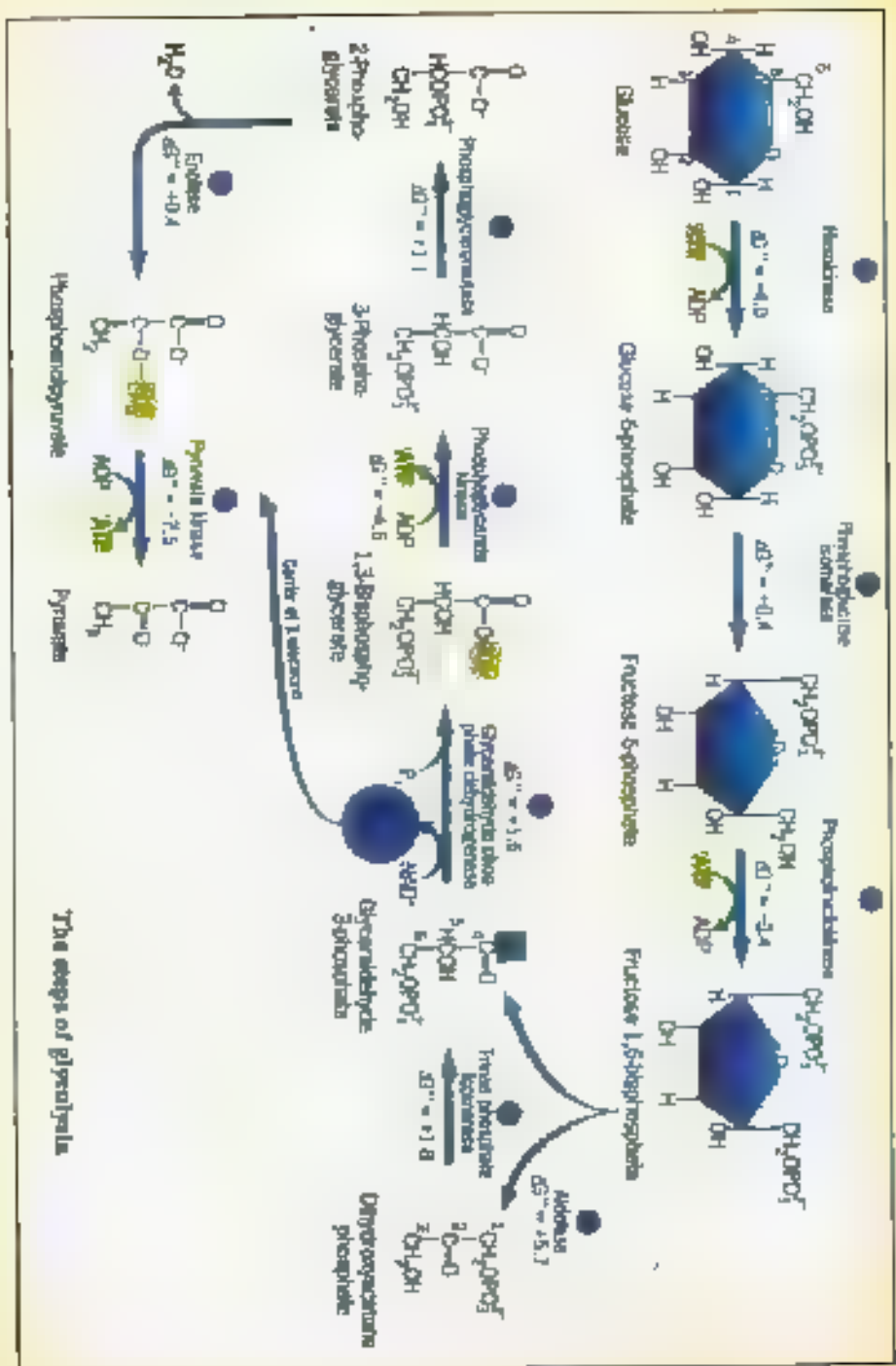
إصلاح الحمض النووي DNA عن طريق البدء
يقطع النيوكليوتيد Nucleotide excision repair



(شكل ٦٧)

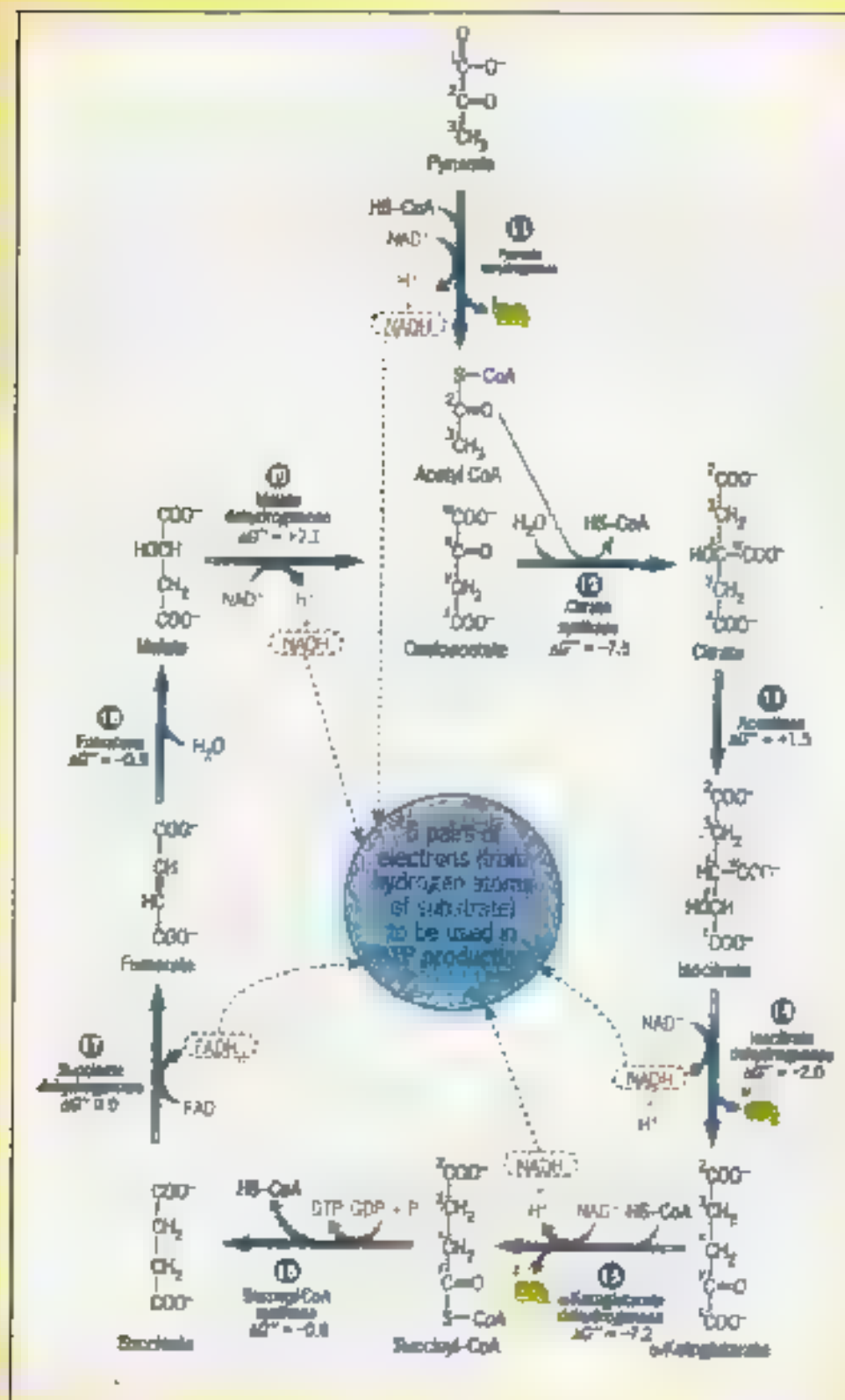
إصلاح الحمض النووي DNA
عن طريق البدء بقطع القاعدة
النيتروجينية Base excision repair.

الفصل الرابع



(شكل ٢٨)

مراحل تحلل الجلوكوز Glycolysis



(شكل ٧٢)

دورة كريس

Krebs Cycle

حسب اسم العالم

الذي صاغها

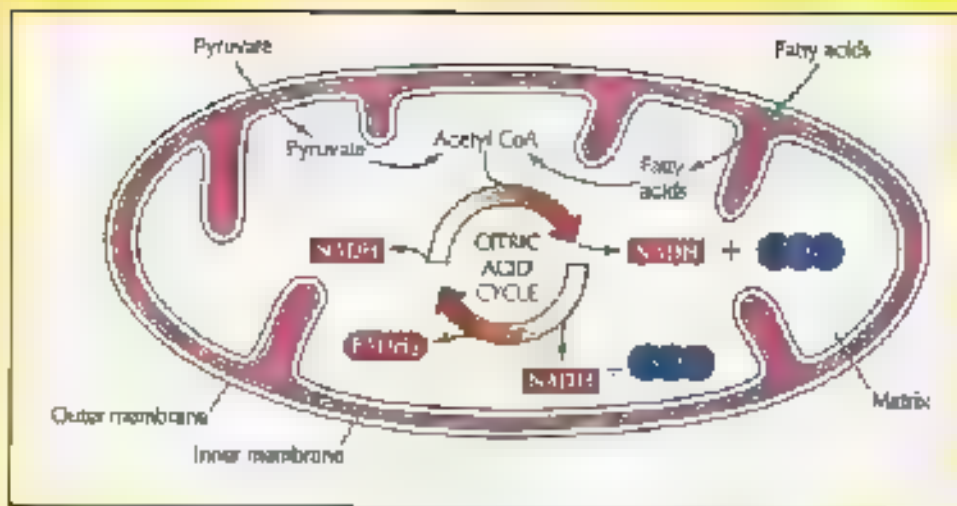
وتسمى أيضا

Tricarboic Acid Cycle

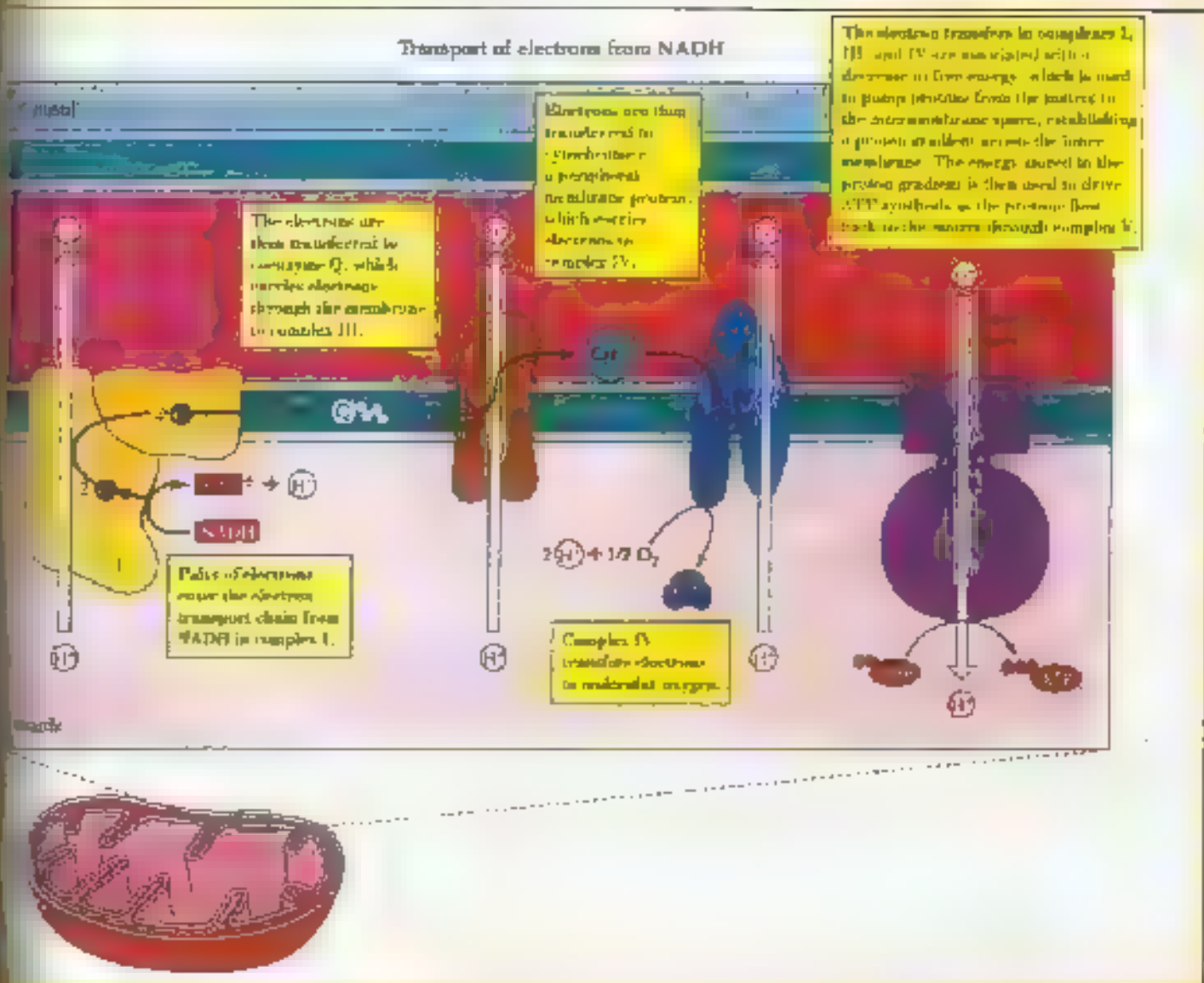
(TCA)

حسب أول مركب

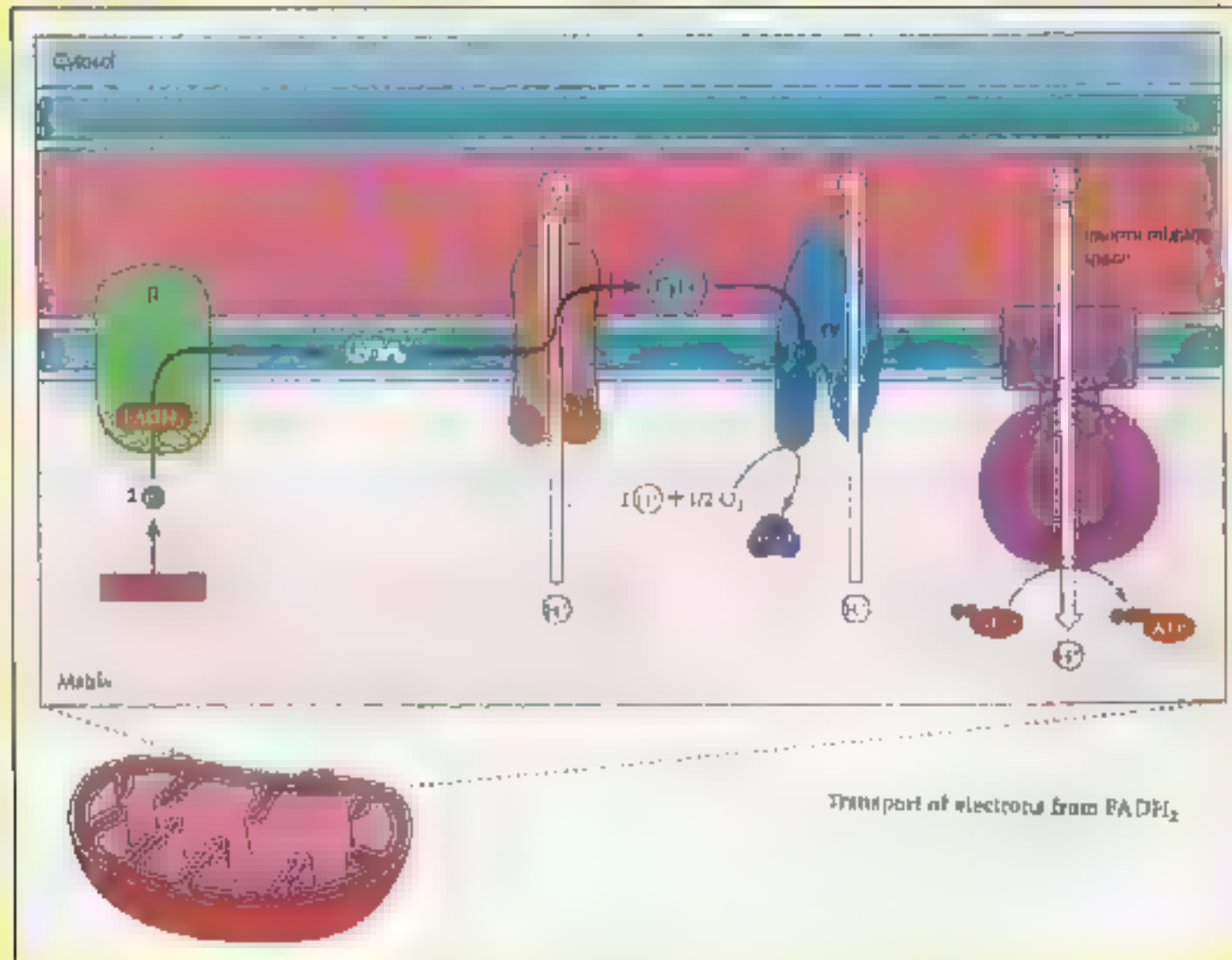
يتكون فيها.



(شكل ٧٤) التحولات الكيميائية في الأضية الداخلية للميتوكوندريا



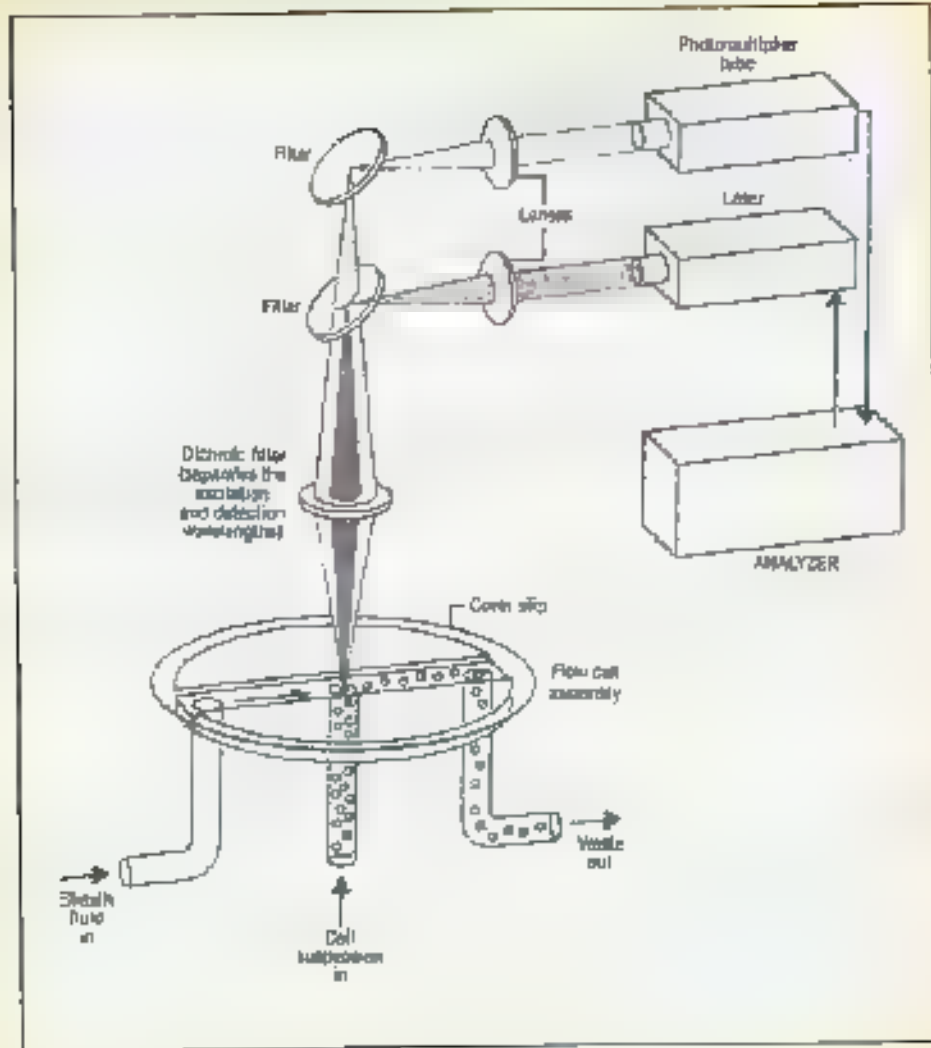
(شكل ٧٥) نقل الإلكترونات من مركب NADH



(شكل ٧٦)

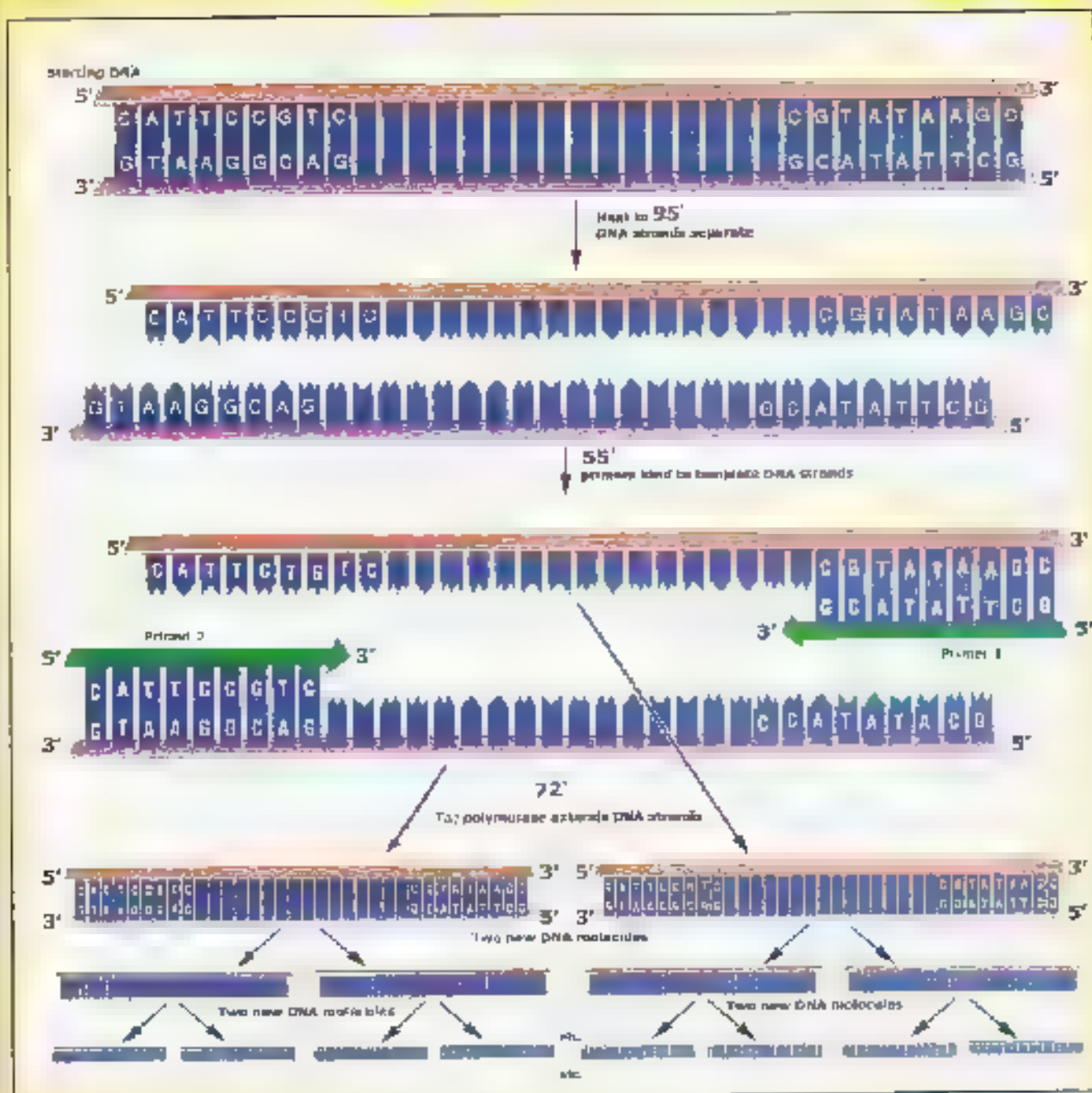
نقل الإلكترونات من مركب $FADH_2$: لاحظ أن نقل الإلكترونات من مركب $FADH_2$ إلى co - enzyme Q لا يصحبه نقص ملحوظ في الطاقة الحرة. وعلى ذلك فإن البروتونات لا تضخ عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا عند Complex II .

الفصل الخامس



(شكل ٧٩)

رسم يوضح المكونات الأساسية في استخدام تقنية Flow Cytometry.



(شكل ٨١)

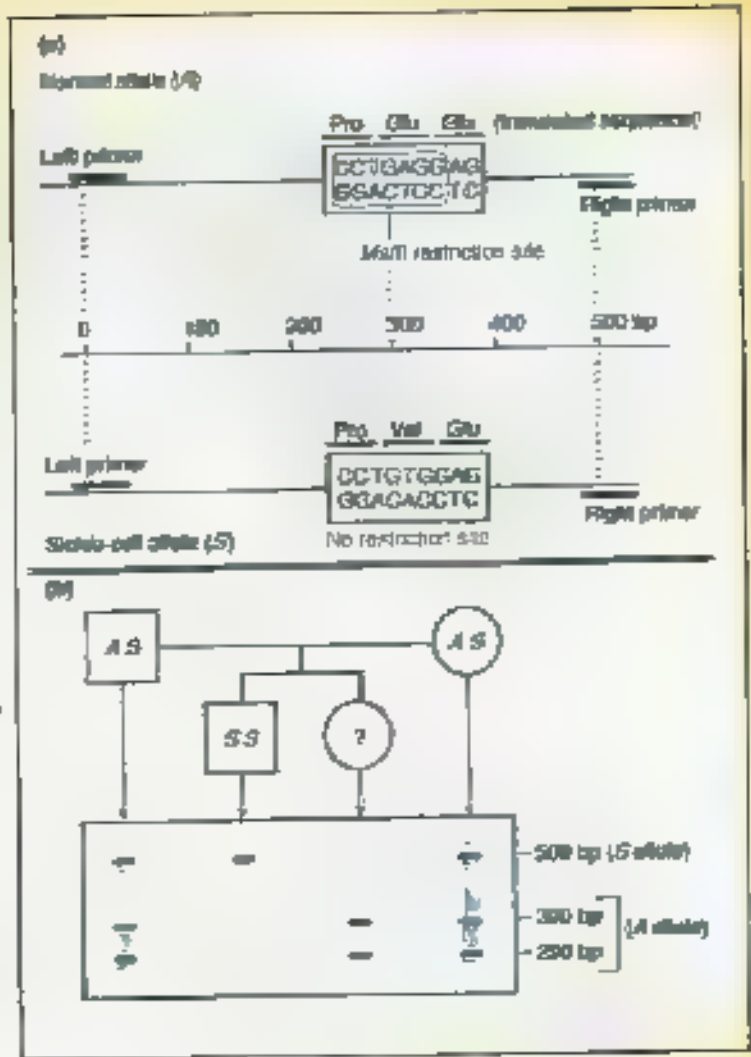
الآلة عمل تقنية PCR لضاعفة عدد جزيئات حمض DNA باستخدام جهاز Thermal Cycler. تصغير رسم الجزيئات دورة بعد دورة ليس حقيقيا ولكنه فقط لاستيعاب دورات الجزيئات الناتجة في الحيز المتاح.

(شكل ٨٢)

استخدام تقنية PCR
وتقنية gel electrophoresis
في تشخيص وجود مرض
الألمينيا المنجليّة

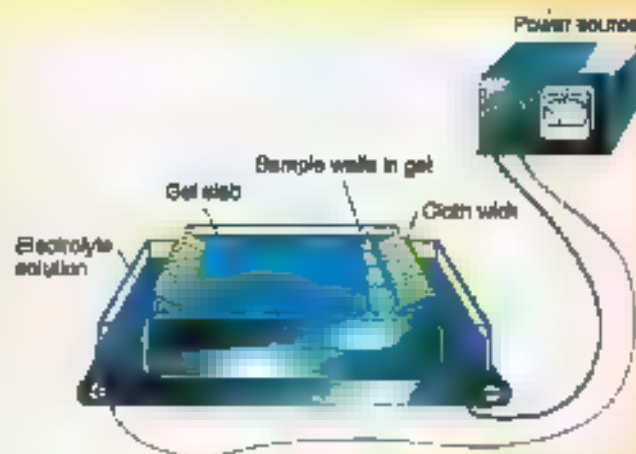
(a) الرسم العلوي لتتابع النيوكليوتيدات
في الحالة السويّة، وعندئذ يعمل إنزيم
القصر وهذا تكون الأجزاء المضاعفة
صغيرة الحجم الرسم السفلي لتتابع
النيوكليوتيدات في الحالة المرضيّة
وعندئذ لن يعمل إنزيم القصر وهذا
تكون الأجزاء المضاعفة من حمض
DNA كبيرة الحجم

(b) خريطة عائلية لرجل وزوجته أنجبا
طفلاً مصاباً بالمرض، والأم حامل في
طفلة غير معلوم حالتها المرضيّة.
التفريد الكهربائي في الجيلاتين أوضح
أن كلا من الأب والأم حامل لجين المرض
(حيث له شريط band كبيرة الحجم
500bp تمثل الجين السليم، وشريطان
200bp & 300bp صغيرا الحجم

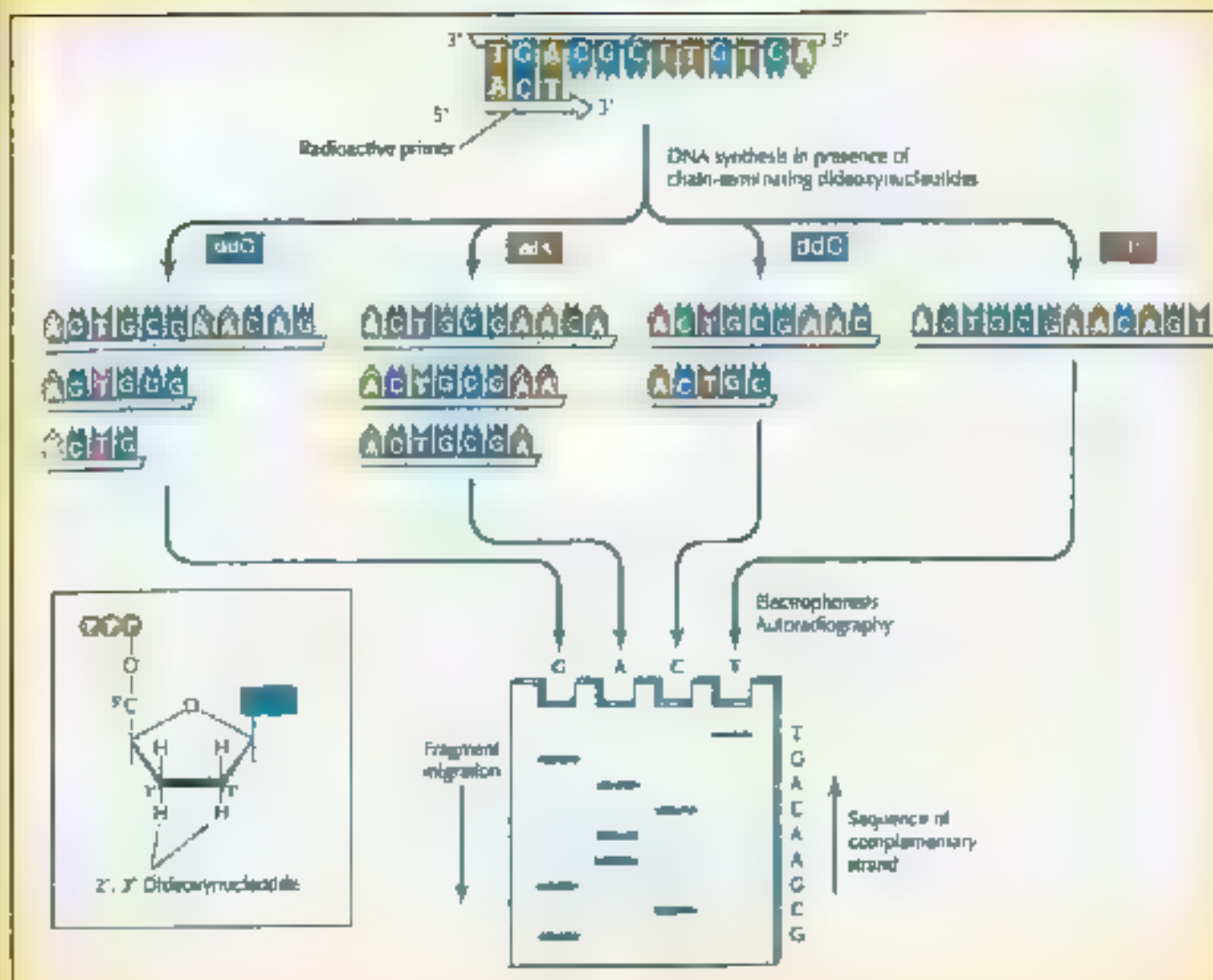


يمثلان جزئي الجين غير السوي، وهذا فكل منهما خليط في الصفة المرضيّة ولا تظهر عليهما
أعراض للمرض. أما الطفل الأول فمادته الوراثيّة كلها لم تقطع بإنزيم القصر وبالتالي تجمعت
كلها وأنتجت band واحدة كبيرة الحجم (500bp). أما الجنين فقد أعطى شريطين 2 bands صغيري
الحجم فقط مما يدل على عدم احتوائه على مادة وراثيّة لم تقطع بإنزيم القصر وبالتالي فجيناته
سليمّة ويرمز له AA.

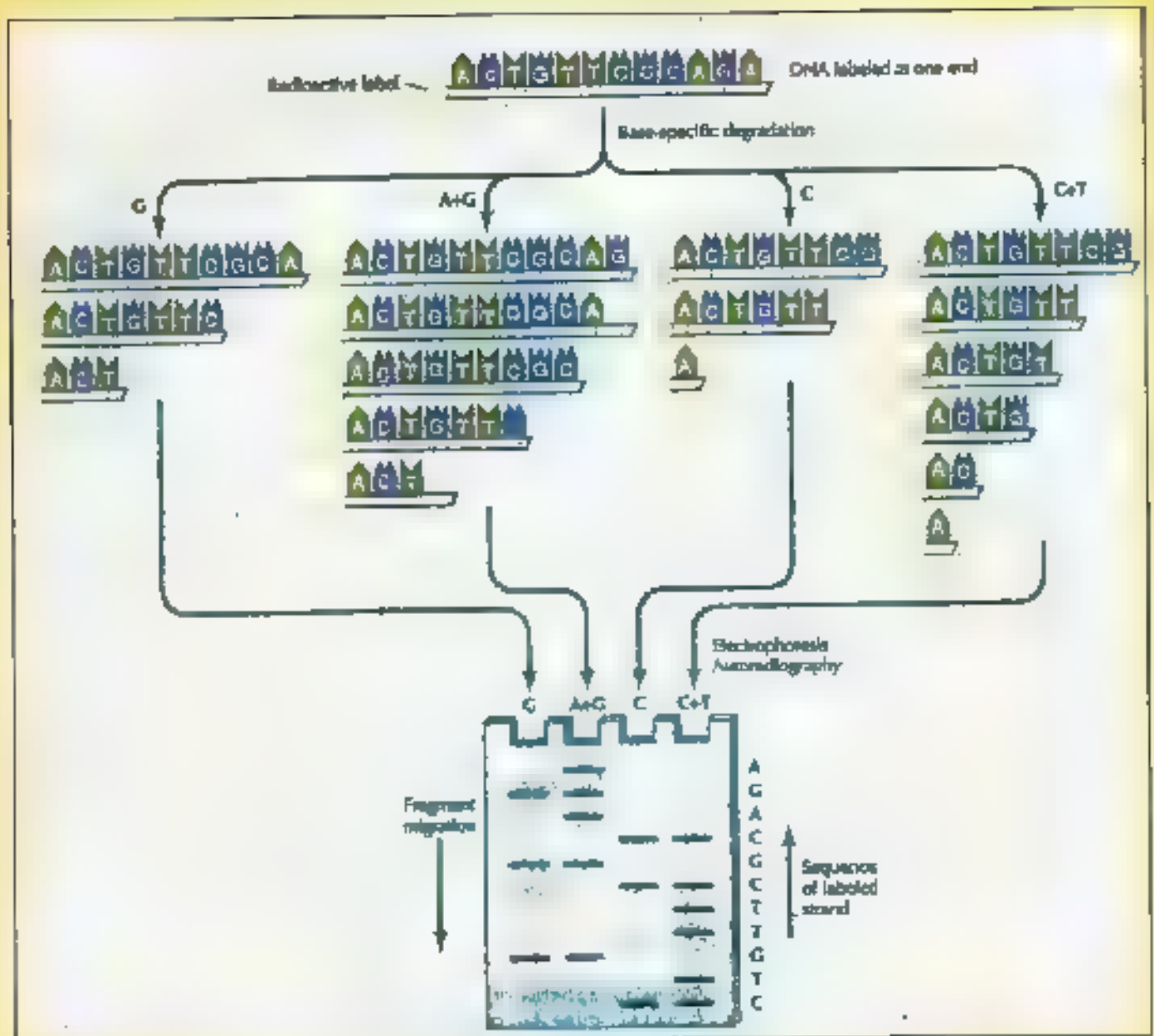
(شكل ٨٢) جهاز التفريد الكهربى على الجيلاتين
gel electrophoresis : لوح الجيلاتين يوضع فى الإناء
الداخلى. محلول الكتروليتى يوضع فى الإناءين
الخارجى والداخلى. قطع ورقية تغمر لتصل ما بين
السائل فى الإناءين. التطبيق الخارجى يتصل عند
أحد جوانبه بمصدر كهربى. تعمل حفر
slots or wells فى لوح الجيلاتين ناحية القطب الكهربى
السالب توضع كل عينة من الحمض النووى DNA
فى إحدى الحفر ثم يتم تشغيل التيار الكهربى.
يعمل ذلك على تحريك قطع الحمض النووى داخل
كل حفرة داخل الجيلاتين. طول المسافة التى
تقطعها قطع الحمض النووى داخل لوح الجيلاتين



تتناسب عكسيا مع حجم كل منها، يتم إظهار مواقع تجمعات قطع DNA عن طريق صبغ معين.

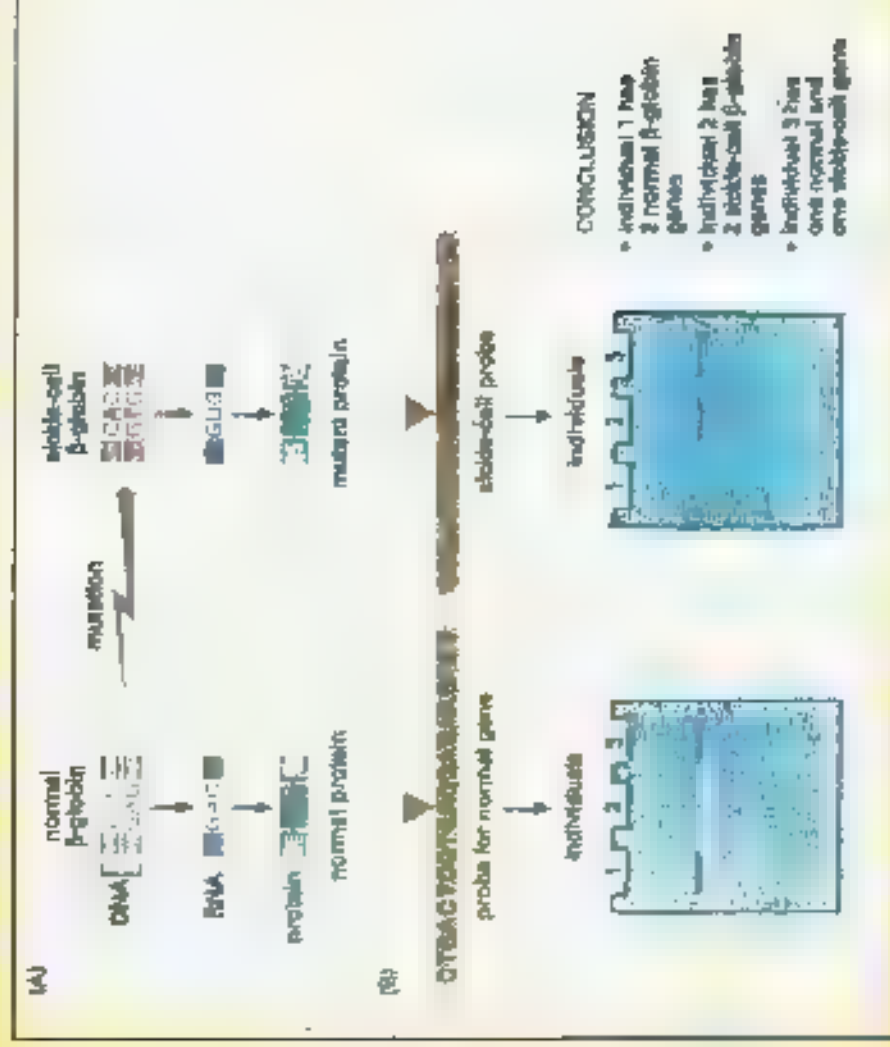


(شكل ٨٣) طريقة سanger للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات فى الحمض النووى DNA.

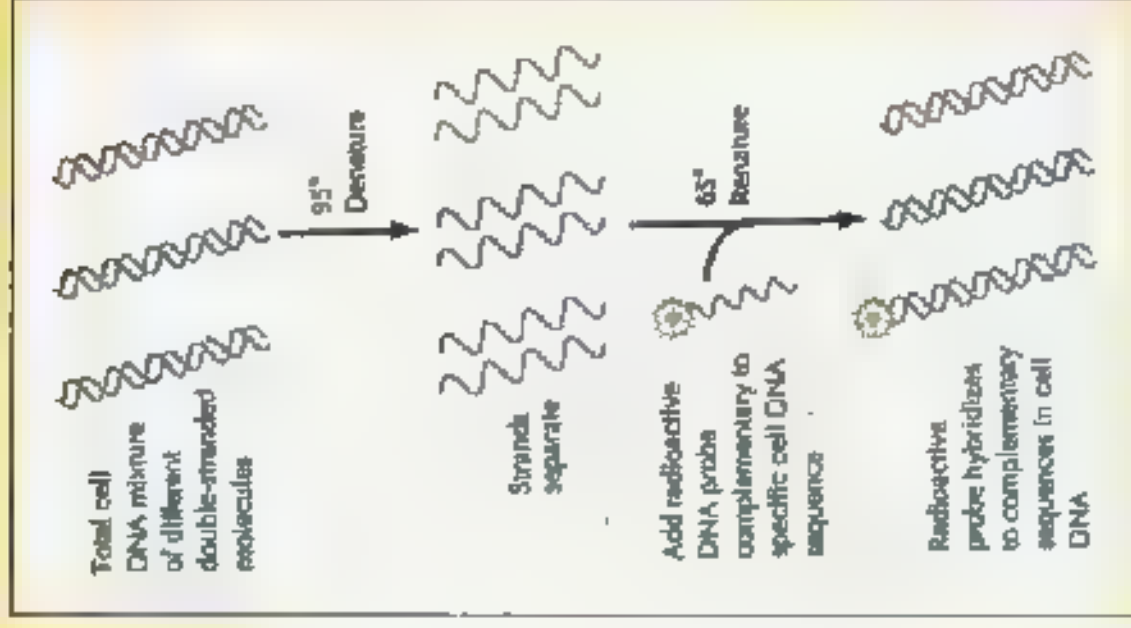


(شكل ٨٥ ب)

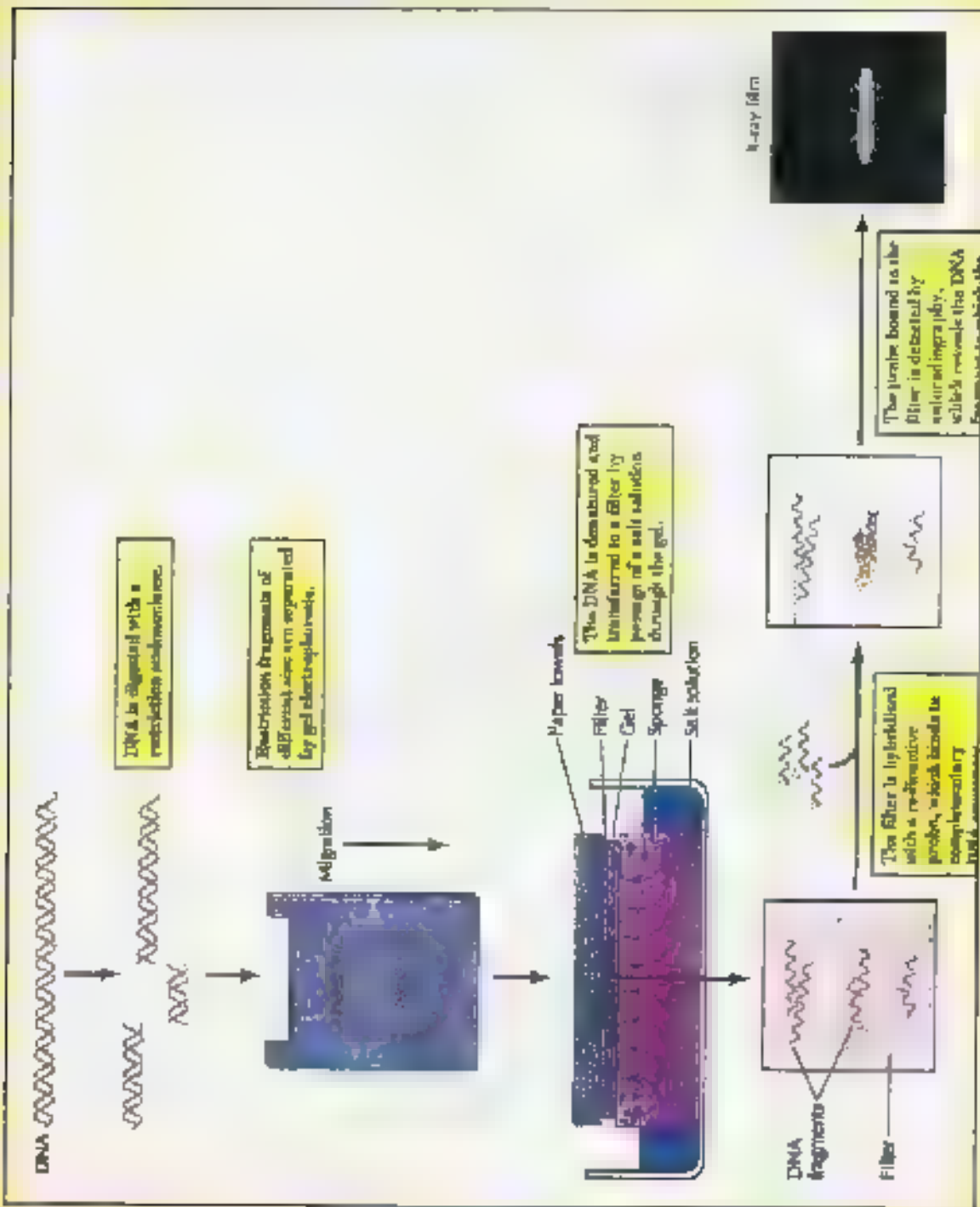
طريقة ماكسام وجيلبرت للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحمض النووي DNA.



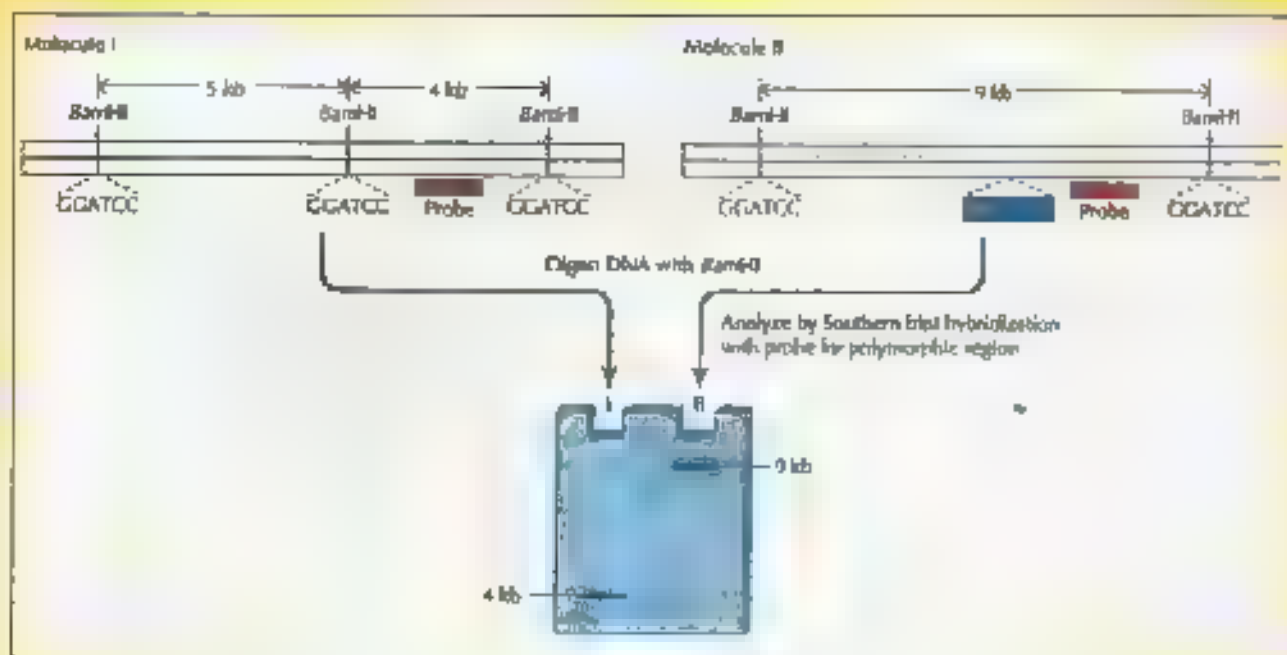
رشفكل (A) الحشف عن وجود الطفرة المسببة للأنيميا النجالية باستخدام المجسات والفصل الكهربي في الجيلاتين (أنظر الماق).



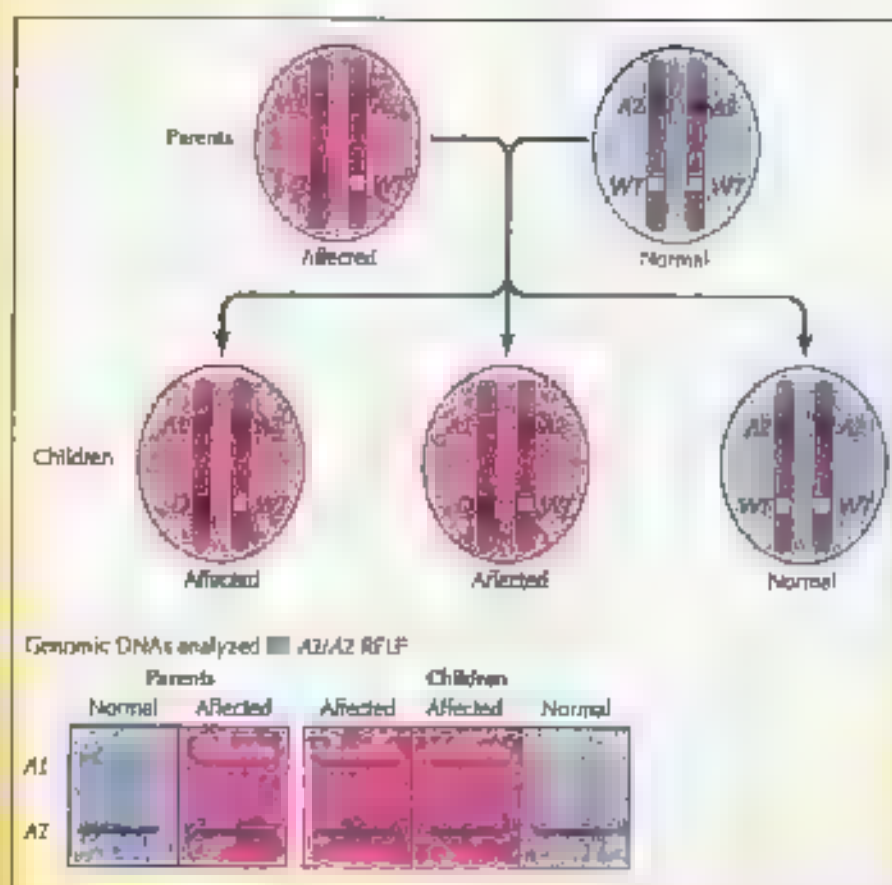
رشفكل (B) يستخدم مجس مشع من الحمض النووي DNA للحشف عن تتابع معين من جزئيات الحمض (أنظر الماق).



شكل ٨٨: تقنية التقاط سوترن. أنظر المرفق



(شكل ٩١) تقنية RFLP. يمكن بها الكشف عن وجود طفرة باستخدام إنزيم قصير، ومجس Probe والفصل الكهربائي في الجيلاتين. الطفرة في جزيء DNA إلى اليمين تتمثل في طفرة «A» إلى «G». مما جعل إنزيم القصير لا يعمل عند هذا الموقع.



(شكل ٩٢) مثال لارتباط linkage بين مرض مع موقع حدوث RFLP التفريقية بين الشخص المريض والشخص السوي تتضح من التفريد الكهربائي على الجيلاتين. في هذا المثال يوجد linkage بين A 1 and D (راجع المتن).

Muscular Dystrophy =
(Duchenne and Becker types)
Progressive deterioration of the muscles

Hypertonia =
(Spastic) muscle condition
difficult to control
voluntary movement

ALS =
Amyotrophic lateral sclerosis
Nerve disease portrayed
in movie "The Godfather Part II"

Gaucher's Disease =
A chronic, inherited
disorder occurring
especially among
Ashkenazi Jews

Familial Cystic Fibrosis =
One in 2000 people in Israel
this gene; of 4000, 65%
are likely to develop
the disease

Phenylketonuria =
A genetic disorder
in which the body
cannot properly
metabolize the amino acid
phenylalanine

"One Gene at a Time"

Myotubular Myopathy, Type 2 =
Tentative of the auditory organs and muscles
surrounding the lungs

Osteoarthritis =
Degenerative joint disease condition
caused by wear and tear of the cartilage

Autosomal Recessive =
(Law of Mendel)
Form of inheritance

ADA Deficiency =
Severe susceptibility to infections
First hereditary condition
treated by gene therapy

Familial
Hypertension =
A condition of high blood pressure

Myotonic Dystrophy =
Frequent form of
adult muscular dystrophy

Amyloidosis =
Accumulation in the tissues
of an insoluble fibrous protein

Bladder Cancer =
9% to 10% of bladder

Polycystic Kidney Disease =
Cysts resulting in enlarged kidneys
and renal failure

Tay-Sachs Disease =
Fatal hereditary disorder
involving the breakdown
of lipids, occurring in
Ashkenazi Jews and
French Canadians

Leukemia =
Disorder of the blood
caused by
proliferation of white
blood cells

Retinoblastoma =
A relatively common tumor
of the eye, accounting for 2%
of childhood malignancies

PKU = (phenylketonuria)
An inherited error of metabolism
that frequently results in
mental retardation

Polio =
Progressive degeneration of the spinal
cord

Huntington's Disease =
A hereditary disorder
causing mental and physical
decline, usually appearing
in middle age

Familial Polyposis =
Abnormal tissue growth
leading to cancer

Phenylketonuria =
Inborn error of metabolism
causing mental retardation
if not treated

Sickle Cell Anemia =
A blood disorder in which
red blood cells are
misshapen, leading to
anemia

Cystic Fibrosis =
A genetic disorder in which
the lungs and other organs
become clogged with
mucus, leading to
respiratory and digestive
problems

Multiple Endocrine =
A disorder of the
endocrine system

Malignant Melanoma =
Tumors originating in the
skin

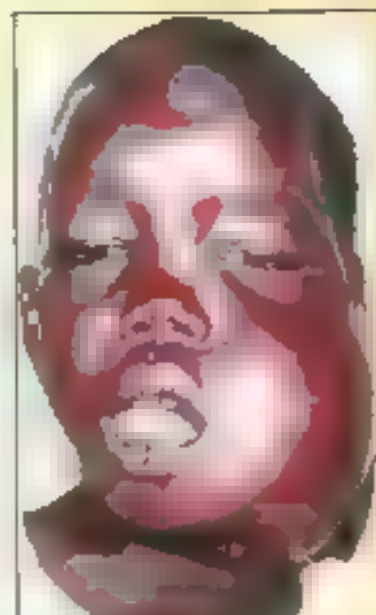
Multiple Endocrine Neoplasia, Type 2 =
Tumors in endocrine glands

Sickle Cell Anemia =
A blood disorder in which
red blood cells are
misshapen, leading to
anemia



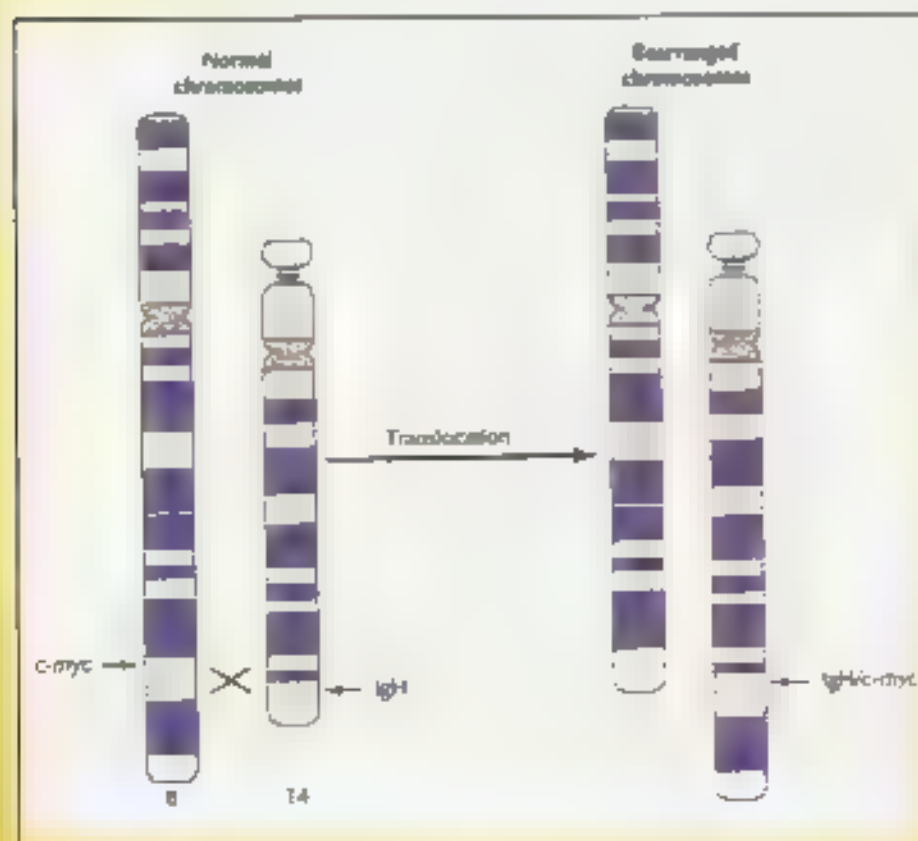
(شكل ١٠٠)

إلى اليسار الكروموسوم رقم (٥) الطبيعي إلى
اليمين الكروموسوم رقم (٥) لشخص مصاب
بالمريض الوراثي cri du chat syndrome.
لاحظ أن طرف الذراع القصيرة ميتور Deleted.



(شكل ١٠٢)

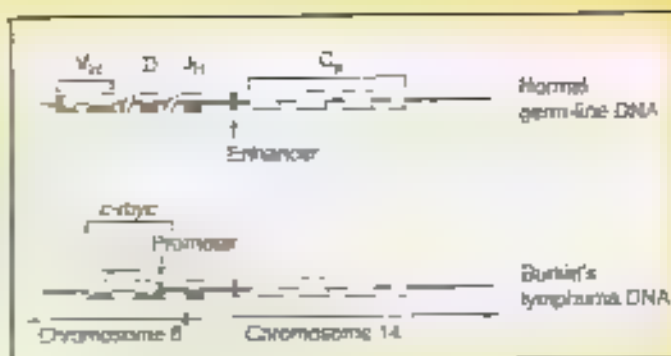
طفل مصاب بالمريض الوراثي
Burkitt lymphoma



(شكل ١٠٢)

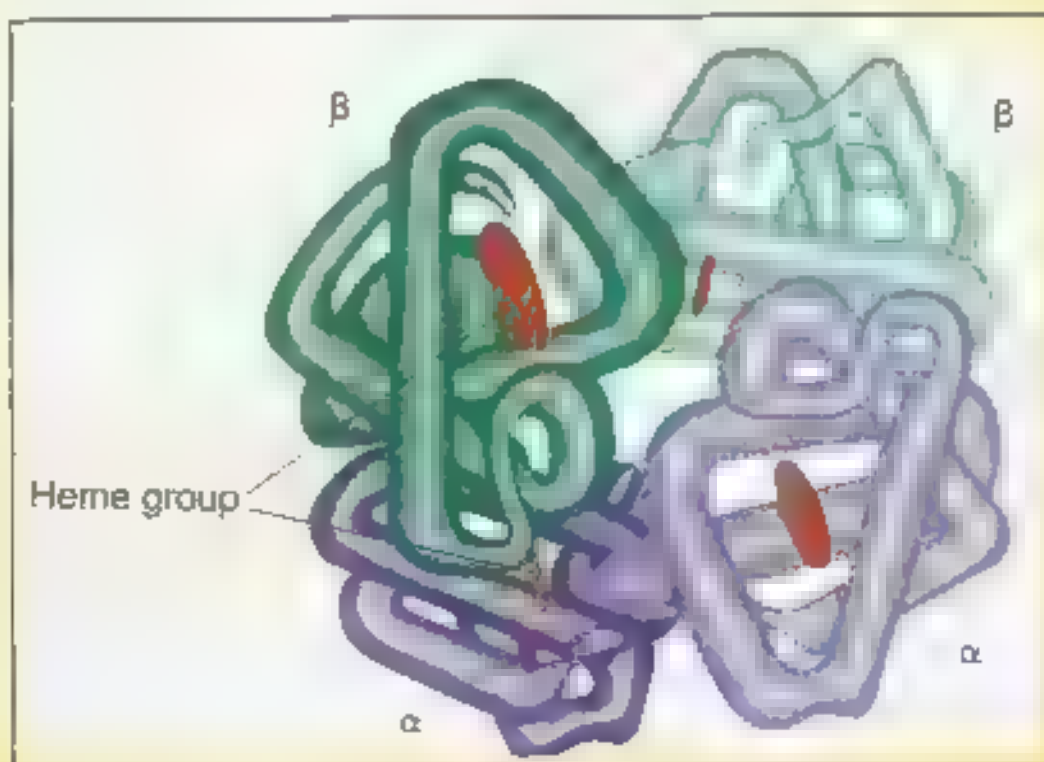
انتقال جزء من الكروموسوم
رقم (٨) - والذي يحمل
الجين المسرطن الأولي *c-myc*
- وإتباطه بالكروموسوم
رقم (١٤) عند موقع الجين
المستول عن السلسلة
الطويلة في الجسم المضاد
antibody والتي يرمز لها
(IgH) - ويؤدي ذلك إلى أن
الجين *c-myc* يصبح تعبيره
غير سوى.

(شكل ١٠٤) الرسم العلوي لجزء من الكروموسوم رقم ١٤: الرسم السفلي يبين الجين *c-myc* الخاص بالكروموسوم رقم ٨، وانتقاله بجانب المجموعة C١ الخاصة بالكروموسوم رقم ١٤، وعندئذ يصبح الجين *c-myc* تحت تأثير enhancer مما يؤدي إلى إنتاج كمية كبيرة من البروتين *c-myc*.



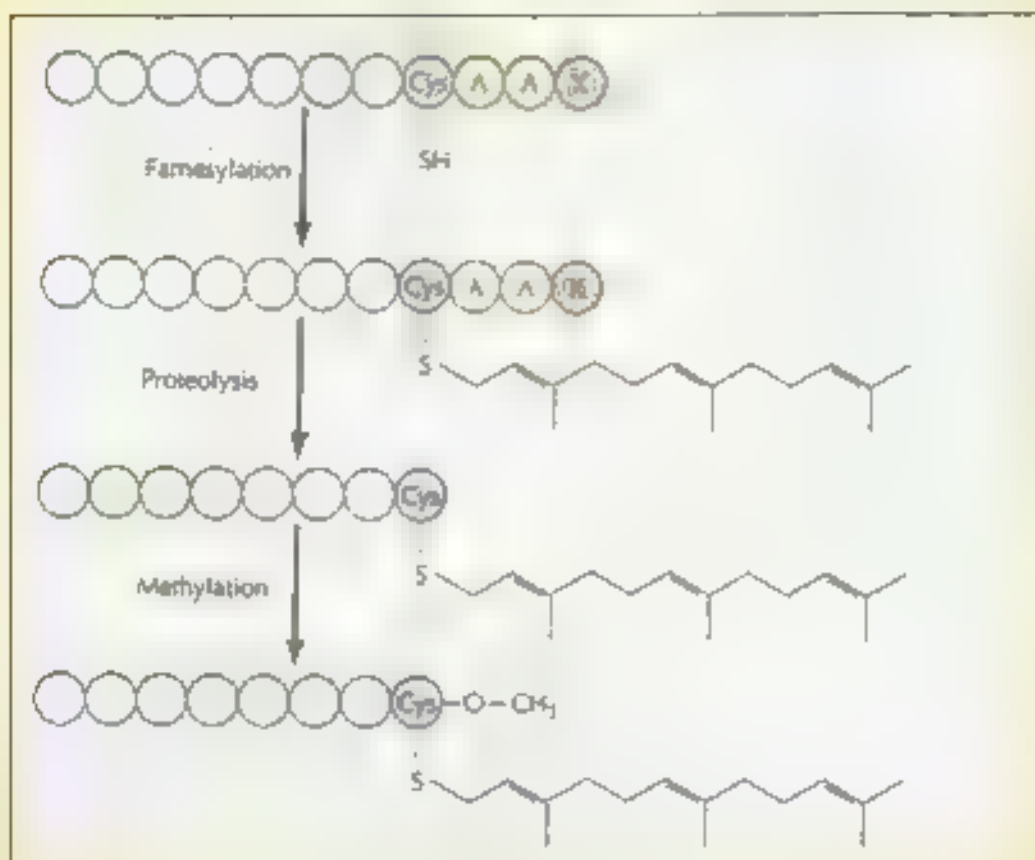
(شكل ١٠٥) انتقال الجين المسرطن *abl* من الكروموسوم رقم ٩ إلى الكروموسوم رقم ٢٢ ليكون ما يعرف باسم «كروموسوم فيلاديلفيا» المرتبط بحالة سرطان الدم المعروفة باسم Chronic myelogenous leukemia. لاحظ أن الجزء المنقول يرتبط بالكروموسوم رقم ٢٢ في وسط الجين *bcr*.

(شكل ١٠٦)
جزء
الهيموجلوبين
يتكون من
أربع سلاسل
من الأحماض
الأمينية (اثنان
ألفا واثنان بيتا)
بالإضافة إلى أربع
مجموعات حديد
(هيم).



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		188	189
Normal	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Ser
	ATG	ACG	GAA	TAT	AAG	CTG	GTG	GTG	GTG	GGC	GCC	GAC	GGT		CTC	TCC
Oncogene	Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Val	Gly	Leu	Ser
												GTC				

(شكل ١٠) تكون الجين المورط *ras* الذي يسبب سرطان المثانة عن طريق طفرة نقطية حولت الشفرة رقم (١٢) من GGC إلى GTG. وبالتالي وضع الحمض الأميني «فالين» بدلا من الحمض الأميني جليسين.



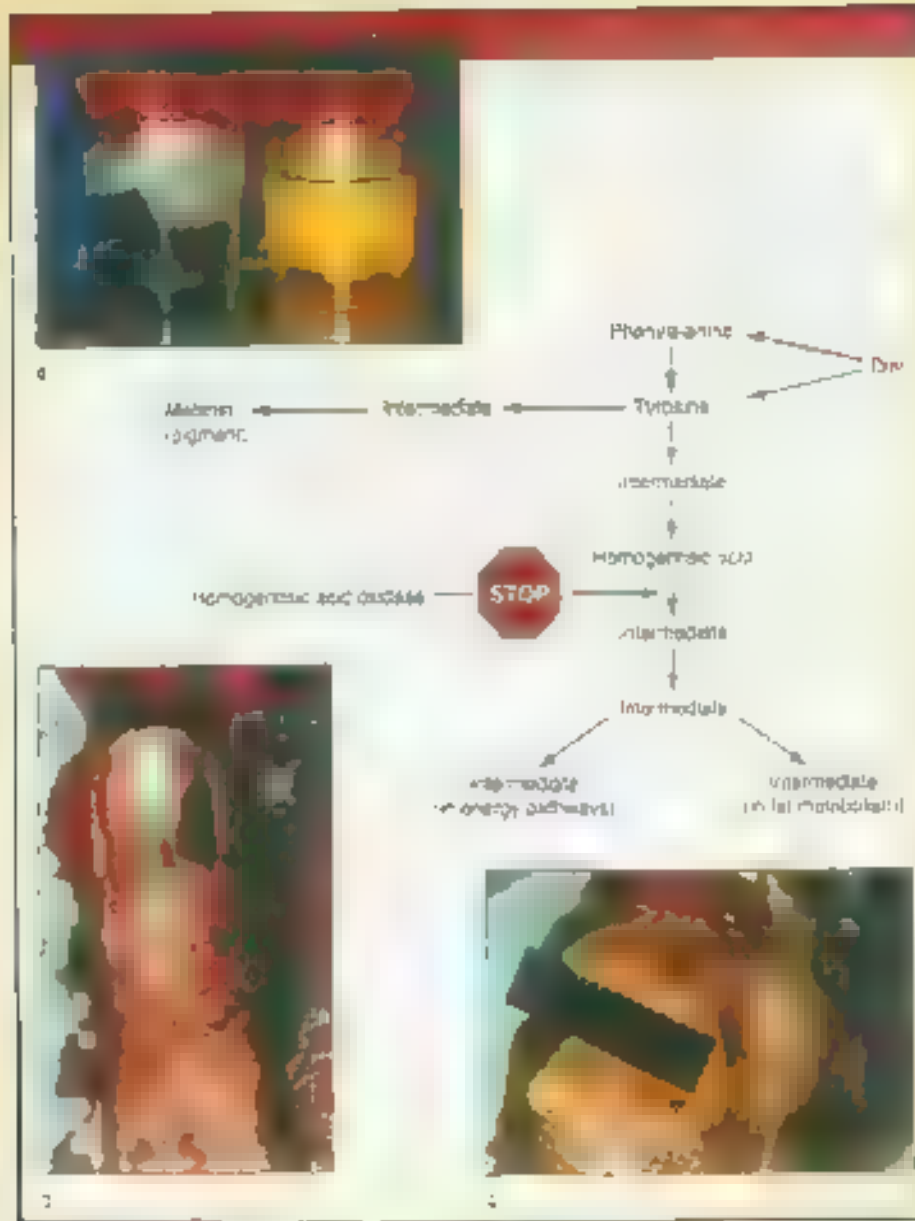
(شكل ١١)

Prenylation (أي إضافة دهون معينة تحتوي على prenyl groups) للسستين عند الطرف C-terminal. يتم ذلك وفقا للخطوات الآتية:

(أ) يتصل السستين بحمضين aliphatic (A) (A) يتبعهما حمض أميني ثالث (A)، فيضاف مجموعة farnesyl تتكون من ١٥ ذرة كربون.

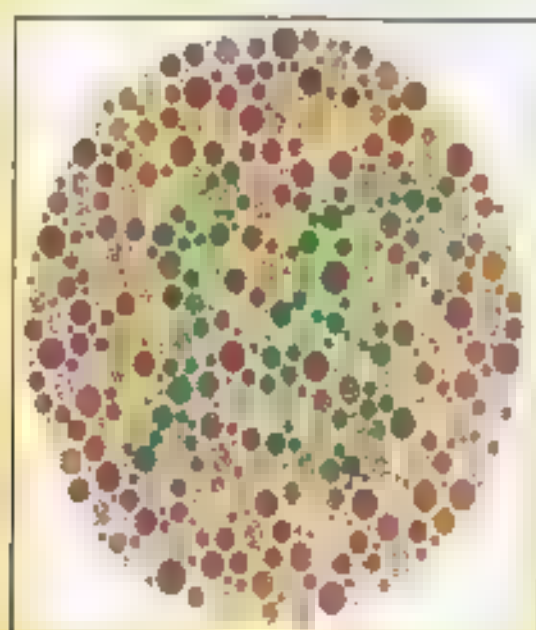
(ب) تزال الأحماض الأمينية الثلاثة سالفة الذكر فيصبح السستين عند C-terminus.

(ج) تضاف مجموعة ميثيل للسستين.



(شكل ١١٢)

حالة alkaptonuria التي تنشأ عن نقص إنزيم Homogentisic acid oxidase الضروري للتحويلات الغذائية للحمض الأميني Tyrosine . (أنظر المتن).



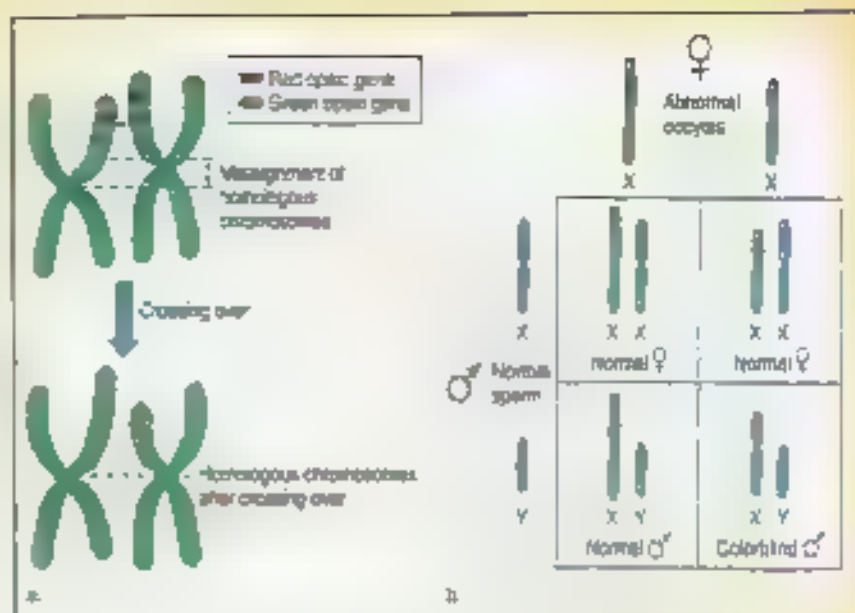
(شكل ١٢٥)

المصابون
ببعض الألوان
لا يمكنهم
تمييز الرقم ١٦
الذي تكونه
البقع الخضراء

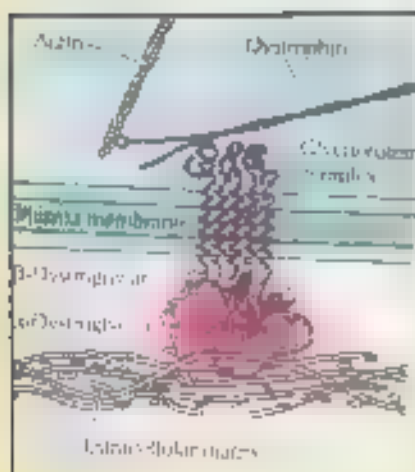
(شكل ١٣٦)

آلية توريث عمى الألوان

إلى اليسار فوق: الكروموسومان (X) قبيل حدوث التصلب والعبور
ومعاً هنا متجاوران ولكن في
تقابل غير متضبط
إلى اليسار تحت: الكروموسومان
بعد حدوث التصلب والعبور
وتتج عن عدم انضباط
تقابلهما تبادل غير متساو بين
الكروماتيدين الداخليين.



خارج المستطيل الداخلي يشاهد احتماليين لبويضات الأنثى واحتماليين للحيوانات المنوية.
داخل المستطيل الداخلي نشاهد الاحتمالات الأربعة للنسل الناتج عن التزاوج.



(شكل ١٣٨) بروتين النسترولين
يربط بين خيوط الهيكل الخلوي
في سيتوبلازم الليفة العضلية
والجليكوبروتين الغاير للغشاء
الخلوي والذي يرتبط مع مكونات
خارج الليفة العضلية.

(شكل ١٣٧)

توريث مرض

Ichthyosis

وهو صفة

متنحية مرتبطة

بالكروموسوم (X)

يشاهد في هذا

الشكل ساق مصابة

بالمريض. كما تشاهد

خريطة عائلة من

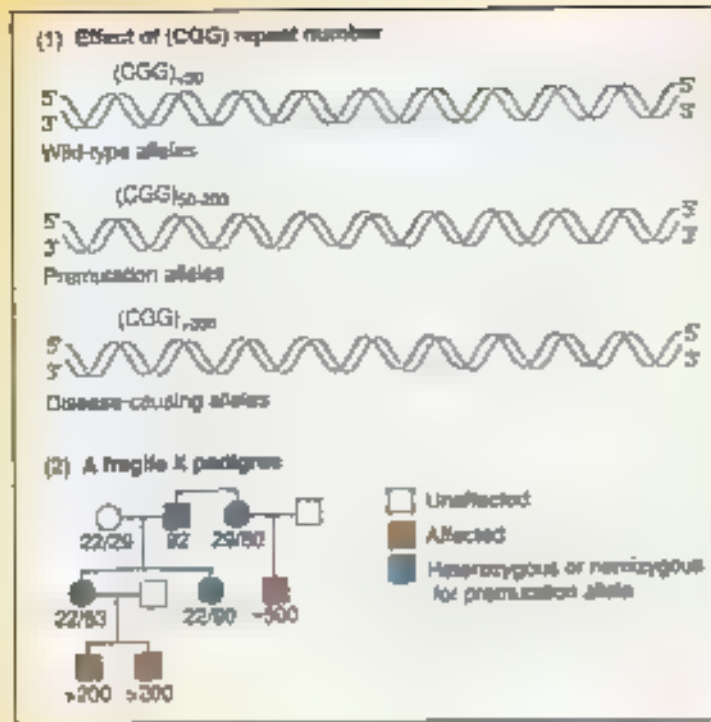
ثلاثة أجيال توضح

آلية توريث المرض

وإصابة رجل وحفيده

بالمريض.



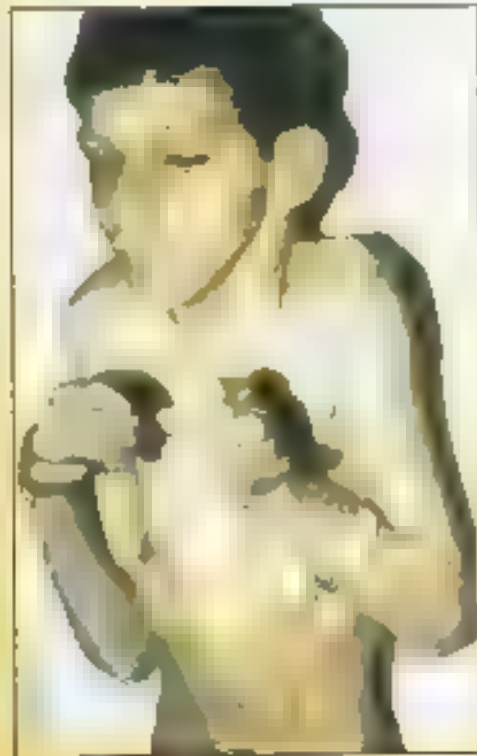
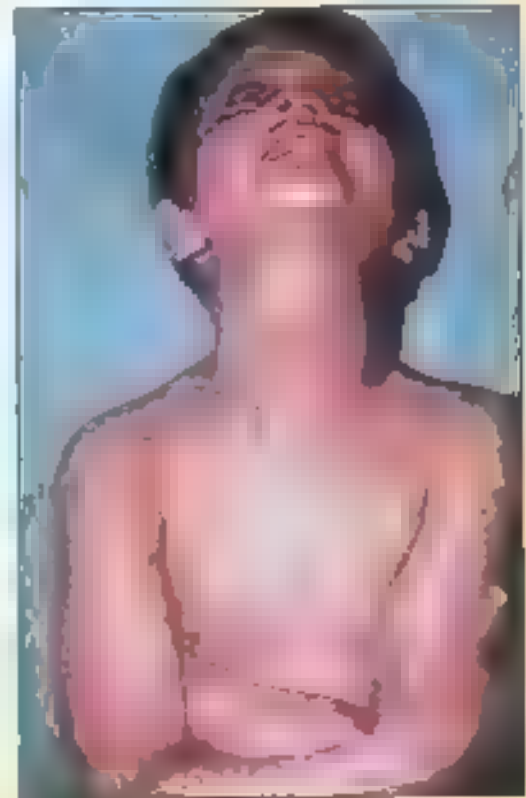


(شكل ١٣١)

ارتباط حالة الكروموسوم X الهش مع زيادة عدد تكرارات الثلاثية CGG في المادة الوراثية عند طرف الكروموسوم. حيث يكون عدد التكرارات في الحالة السوية أقل من (٥٠)، بينما يزيد العدد عن (٢٠٠) في الحالة المرضية وقد يصل إلى (٤٠٠٠). وفي حالة أن يتراوح العدد بين ٥٠ - ٢٠٠ توصف الحالة بأنها وسطية أو (قبل طفورية (premutation). في خريطة الأنساب يلاحظ أن المصابين بالحالة المرضية تكون أمهاتهم لديهم حالة قبل طفورية.

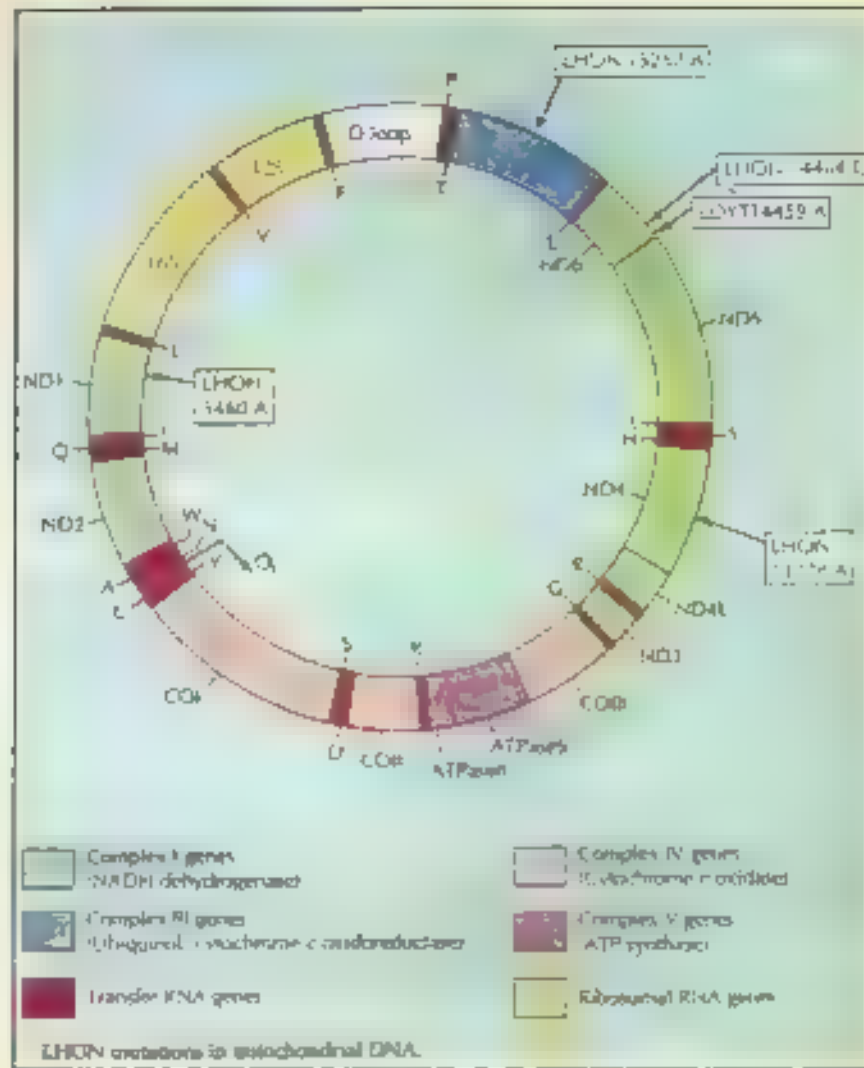
(شكل ١٣٢)

طفل مصاب بالمرض الوراثي Xeroderma Pigmentosum
 لاحظ أن المنطقة غير المعرضة لأشعة الشمس والواقعة أسفل الذقن تكون الإصابة بها محدودة أو غير موجودة.

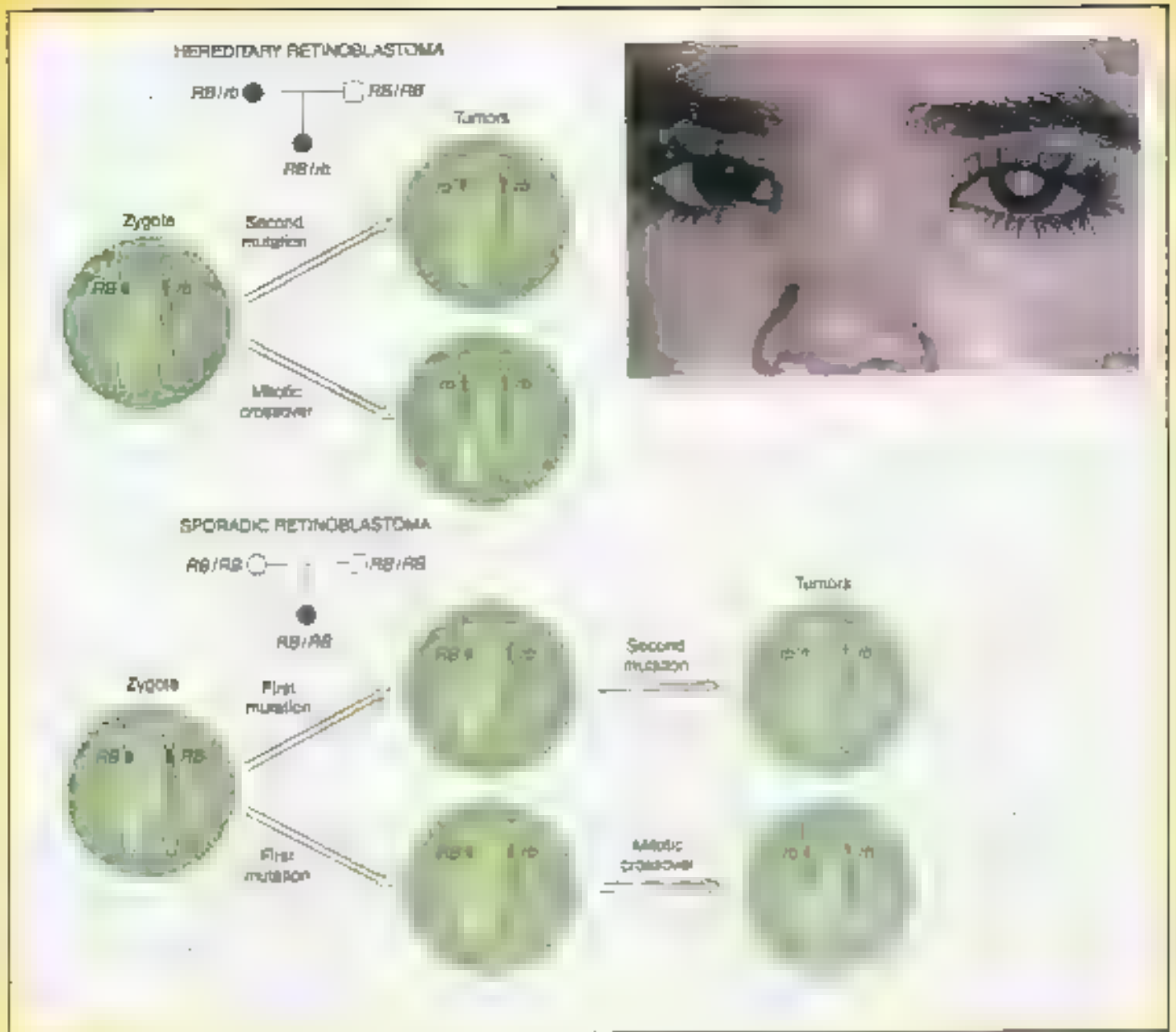


(شكل ١٣٣)

طفل مصاب بالمرض الوراثي
 Trichothiodystrophy

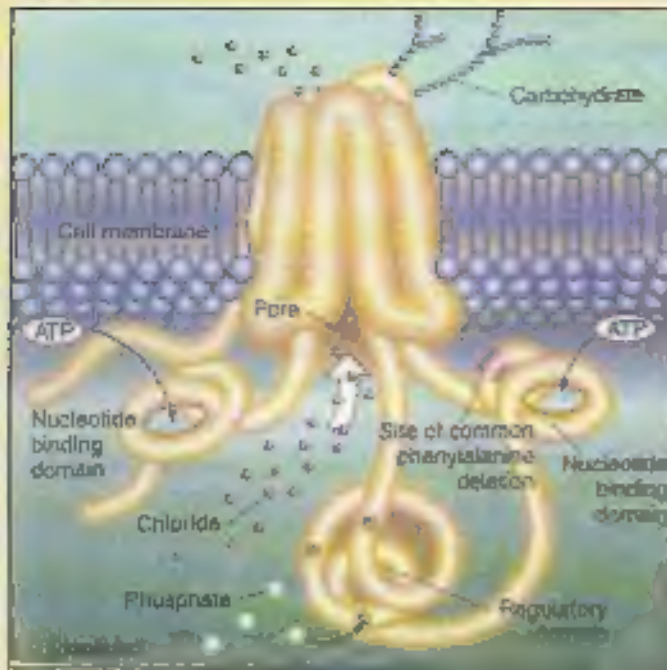


(شكل ١٢٤) رسم للحمض النووي DNA في واحدة من الميتوكوندريا
موضعا عليه الطفرات التي تسبب مرض LHON (راجع المتن).



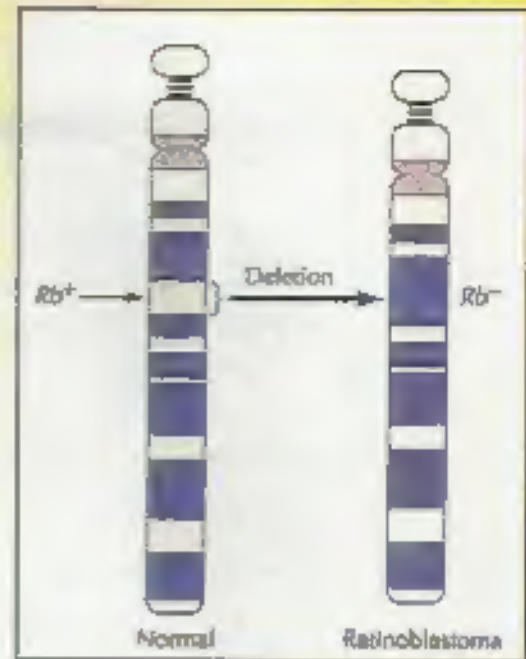
(شكل ١٣٦)

مرض Retinoblastoma : الشكل يوضح صورة وجه طفل احدى عينيّه مصابة بسرطان الشبكية
 في الرسم الموضح لآلية توريث المرض تم الرمز للجين المريض *rb* وللجين السليم *RB* (أنظر المتن).



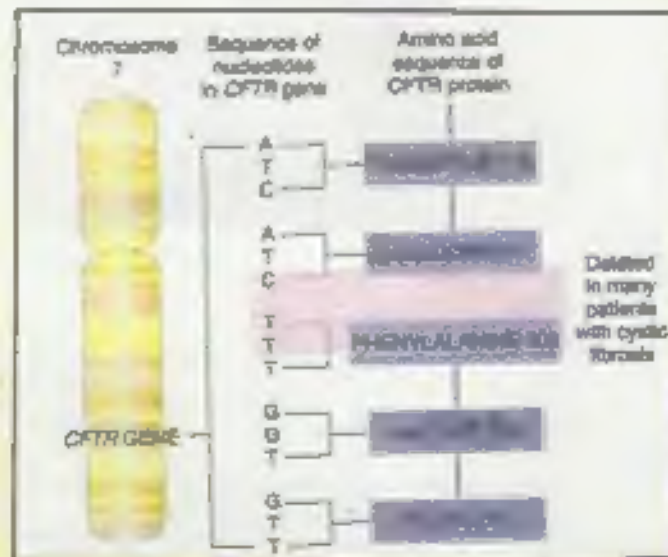
(شكل ١٢٨)

البروتين المكون لممر الكلور في الغشاء الخلوي والذي يسمح في حالته السوية بمرور الكلور إلى خارج الخلية.



(شكل ١٣٢)

مرض Retinoblastoma في حالة الإصابة يحدث بتر deletion في الكروموسوم رقم (١٣) في الموقع 13q14.



(شكل ١٣٩) بتر deletion في الكروموسوم رقم (٧)

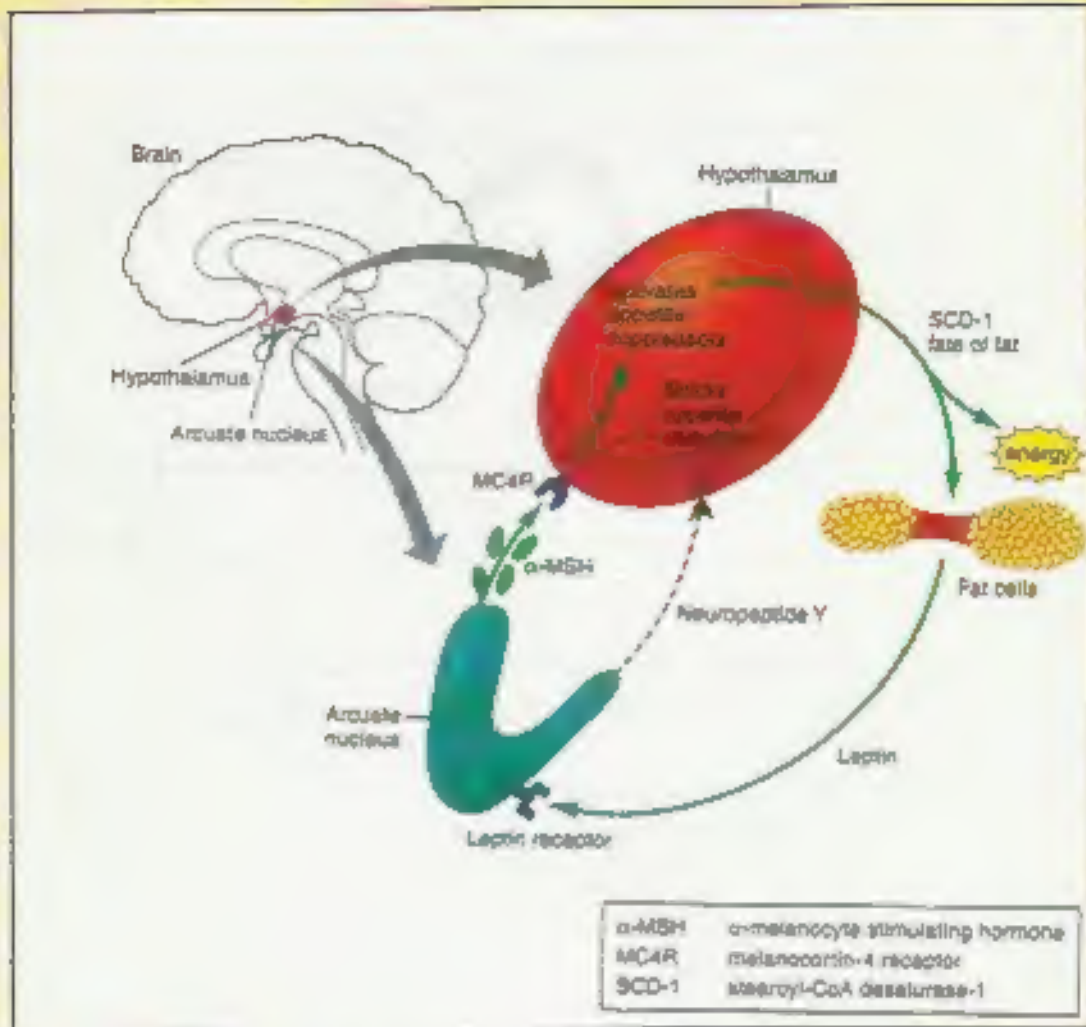
يؤدي إلى اضطراب في الشققات الوراثية ويستتبع ذلك فقد للحمض الأميني Phenylalanine من سلسلة الأحماض الأمينية المكونة للبروتين.



(شكل ١٤٢) جين البروتوكولاجين ($\alpha 1$) يخلق سلسلتين من عديد الببتيد (باللون الأزرق في الرسم) وجين البروكولاجين ($\alpha 2$) يخلق السلسلة الثالثة (باللون الأحمر في الرسم). تحويل البروكولاجين إلى كولاجين - يقوم بالوظيفة المطلوبة - يقتضى بتر الأطراف (أنظر المتن).



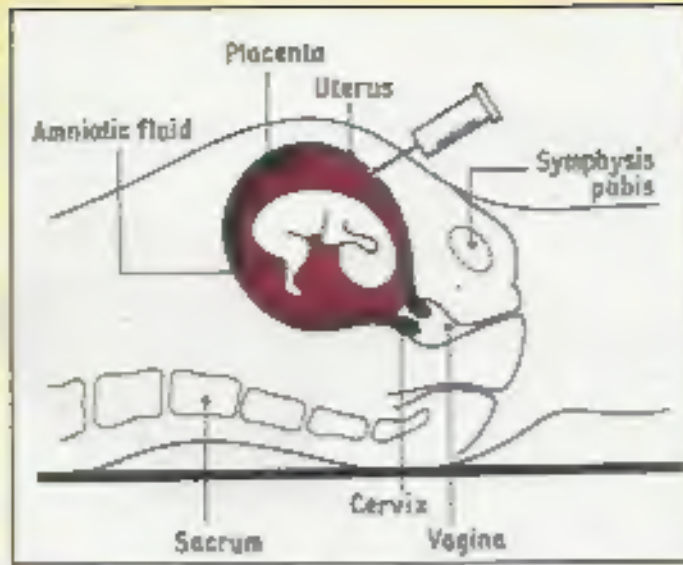
(شكل ١٤٤) طفل مصاب بالمرض الوراثي Ehlers-Danlos-syndrome حيث تتسبب طفرة عدم الاقتطاع أطراف جزيئات البروكولاجين (trimming of the procollagen) في أن يصبح الجلد قابلاً للإمتداد بشكل كبير كما يتضح من الصورة.



(شكل ١٤٨) آلية تحكم الجينات في وزن الجسم (راجع المتن).

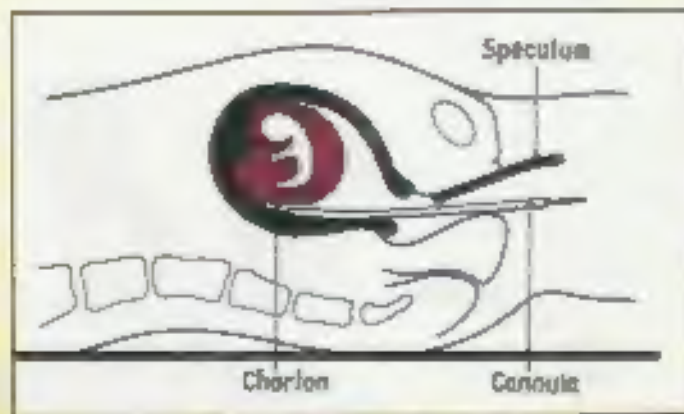
(شكل ١٤٩) طفلان مصابان
بالشيخوخة المبكرة يعرفان باسم
Luciano brothers





(شكل ١٥٢)

أخذ عينة من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين عن طريق حقنة في جدار بطن الأم Amniocentesis.



(شكل ١٥٣)

أخذ عينة من غشاء الكوريون المحيط بالجنين وهو في فترة مبكرة Chorionic Villus Sampling.